

Acoustic Radiation Force Impulse Imaging der Niere
– Etablierung einer innovativen
Untersuchungsmethode und Anwendung bei Kindern
mit Solitärniere

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Annika Kristina Simon

geboren am 27.08.1991 in Northeim

Gutachter (*akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort*)

1. Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel, Universitätsklinikum Jena
2. PD Dr. med. habil. Ulrike John, Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. med. habil. Joachim Böttcher, Wald-Klinikum Gera

Tag des Staatsexamens: 09.11.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Zusammenfassung	2
3	Einleitung.....	4
3.1	Grundlagen der Elastografie	4
3.1.1	Methoden der Elastografie	6
3.1.2	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging	8
3.3	Elastografie in der Pädiatrie	10
3.4	Solitärnieren.....	12
3.4.1	Ursachen der Einnierigkeit.....	12
3.4.1	Pathomechanismen der Einzelniere	14
4	Ziele der Arbeit	15
5	Methodik	17
5.1	Material und Untersuchungsablauf.....	17
5.2	Charakterisierung und Untersuchungsablauf bei Probanden.....	19
5.3	Charakterisierung und Untersuchungsablauf bei Patienten	22
5.4	Statistische Analyse.....	24
6	Ergebnisse.....	26
6.1	Ergebnisse der Probandenmessungen	26
6.1.1	Einfluss des Alters	29
6.1.2	Einfluss des Geschlechts.....	31
6.2	Ergebnisse der Messungen an Kindern mit Solitärniere und der gesunden Kontrollgruppe	33
6.2.1	Einfluss von Alter und Geschlecht	33
6.2.2	Vergleich der beiden Gruppen	34
6.2.3	Einfluss der Parenchymdicke auf die Elastizität.....	37
6.2.4	Einfluss der Organlänge auf die Elastizität	38
6.2.5	Einfluss des Organdurchmessers auf die Elastizität	40
6.2.6	Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit Laborparametern.....	42
6.3	Fallzahlplanung für Folgestudien	44

7	Diskussion.....	45
7.1	Heterogenität der bisherigen Publikationen zur ARFI-Messung der Nieren.....	45
7.1.2	Vorschläge für ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll	49
7.2	Einfluss des Alters auf das Ergebnis der ARFI-Messung.....	51
7.3	Einfluss des Geschlechts auf das Ergebnis der ARFI-Messung.....	52
7.4	Scherwellengeschwindigkeit in Solitärnieren.....	53
7.5	Limitationen	55
7.6	Ausblick	58
8	Schlussfolgerungen.....	59
9	Literaturverzeichnis	61
10	Anhang.....	65
10.1	Abbildungsverzeichnis	65
10.2	Tabellenverzeichnis	66
10.3	Lebenslauf	67
10.4	Danksagung.....	68
10.5	Ehrenwörtliche Erklärung.....	69

1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
C	Scherwellengeschwindigkeit
E	Elastizitätsmodul
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
et al.	et alii
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPa	Gigapascal
kPa	Kilopascal
mm	Millimeter
m/s	Meter pro Sekunde
μmol/l	Mikromol pro Liter
p-Wert	Signifikanzwert
ROI	Region of Interest (Ausgewählter Bildausschnitt)
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
μs	Mikrosekunden
P	Dichte in kg/m ³

2 Zusammenfassung

Die Ultraschallelastografie ist eine innovative Methode zur Beurteilung von Gewebeeigenschaften wie der Steifigkeit und Elastizität, die sich zum Beispiel bei Entzündungen oder bei Tumoren verändern. Es gibt erste Untersuchungen zur Ultraschall-Elastografie des Nierenparenchyms.

Ziel dieser Arbeit war die Etablierung des Acoustic Radiation Force Impuls Imaging (ARFI) der Niere unter Berücksichtigung der Lokalisation des Messortes. Ein geeignetes Messprotokoll sollte erstellt werden. Im Anschluss wurden pädiatrische Patienten mit Solitärniere untersucht und die Scherwellengeschwindigkeit mit den Daten von gesunden Kontrollkindern verglichen.

Für die ARFI-Elastografie wurde das iU 22 (Philips) mit C 5-1 MHz Ultraschallsonde im ersten Teil bei 10 weiblichen und 10 männlichen nierengesunden Probanden (21-32 Jahre) eingesetzt. Die ARFI-Messung erfolgte in 6 verschiedenen Region of Interest (ROI) der Nieren (jeweils kranialer und kaudaler Pol sowie in der Hilusregion in axialer und longitudinaler Orientierung) für jede Niere. Pro Region erfolgten 10 Messungen; für die weiteren Analysen wurde der Median erfasst. Anschließend wurden im zweiten Teil 20 Kinder und Jugendliche mit Solitärniere (8-18 Jahre) und 20 gesunde Kinder und Jugendliche (9-25 Jahre) untersucht. Diese Patienten erhielten 10 Messungen an nur einem Messort; für weitere Analysen wurde hier ebenfalls Median genutzt.

Die Intraklassen-Korrelation zeigte die höchste Übereinstimmung der Werte im einzelnen Probanden und über alle Probanden in der Hilusregion im axialen Schnitt. Der ARFI-Wert lag in dieser Region im Mittelwert bei 1,61 m/s (SD 0,40 m/s) rechts und bei 1,61 m/s (SD 0,44 m/s) links.

Kinder mit Solitärniere wiesen eine Tendenz zu höheren Mittelwerten der Scherwellengeschwindigkeit (1,72 m/s) auf als die Nieren der gesunden Kontrollen (1,53 m/s), der Unterschied war aber nicht signifikant. Die Solitärnieren waren sowohl signifikant länger als auch dicker als die gesunden Nieren. Das Parenchym war bei den Solitärnieren signifikant dicker. Der Durchmesser der Nieren und die Dicke des

Parenchyms korrelierten in beiden Gruppen signifikant positiv mit der Scherwellengeschwindigkeit.

Korrelationen der Laborwerte Kreatinin und GFR nach Schwartz mit der Scherwellengeschwindigkeit konnten nicht festgestellt werden.

Eine anschließende Fallzahlplanung zeigte, dass 157 Patienten pro Gruppe nötig wären, um mit 90%-iger Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Unterschied in der mittleren Scherwellengeschwindigkeit von Kindern mit Solitärnieren und gesunden Kontrollen zu finden. Größer angelegte Folgestudien unter standardisierten Bedingungen zur weiteren Etablierung der Methode sind anzustreben, um diese initialen Befunde zu bestätigen.

3 Einleitung

3.1 Grundlagen der Elastografie

Die Ultraschall-Elastografie ist eine innovative Methode zur Beurteilung der elastischen Eigenschaften bzw. der Steifigkeit von Geweben. Krafteinwirkungen auf ein Gewebe führen zu dessen Deformierung. Ist diese nach Beendigung der Krafteinwirkung reversibel, handelt es sich um eine elastische Deformierung. Die Gewebeelastizität wird über das Elastizitätsmodul E (Young's Modulus) charakterisiert, beschrieben durch den englischen Arzt und Physiker Thomas Young. Es hat die Einheit $[N \times m^{-2}]$ oder Kilopascal [kPa] und beschreibt die elastischen Eigenschaften eines Gewebes, also den Zusammenhalt von Atomen und Molekülen. Durch das Elastizitätsmodul wird die relative Längenänderung eines Gewebes im Verhältnis zum ausgeübten Druck oder Zug beschrieben. In einem Spannungs-Dehnungs-Diagramm ist das Elastizitätsmodul als Steigung des Graphen definiert. Je härter ein Stoff, desto höher ist die Steigung des Graphen. Für eine der härtesten Substanzen, Diamant, liegt das Elastizitätsmodul bei 1220 GPa, für Weichteilgewebe des menschlichen Körpers in einem Bereich von 1-100 kPa (Mentzel 2014, Stenzel und Mentzel 2014, Lorenzen et al. 2003).

Bei der Betrachtung von biologischem Gewebe ist zu beachten, dass dieses sich nicht linear verformt. Unter zunehmendem Druck oder zunehmender Spannung kommt es zu einer Zunahme der Elastizität. Diese nicht-lineare Eigenschaft biologischen Gewebes lässt sich beispielsweise an der Haut durch die Kollagenfasern im Gewebe erklären. Kollagenfasern richten sich unter Zug zunächst nur parallel zur Hauptzugrichtung aus. Das Elastin in der Haut widersetzt sich linear dieser Deformierung und so kann eine Zunahme des Zuges nur durch Dehnung der Kollagenfasern möglich sein. Eine weitere Längenänderung ist nur unter einer exponentiellen Zunahme der nötigen Kraft möglich (Lorenzen et al. 2003).

Weiterhin ist die Anisotropie eine wichtige Eigenschaft von biologischem Gewebe, d.h. die Elastizität ist nicht in alle Raumrichtungen gleich. Künstliche Materialien weisen in alle Richtungen gleiche elastische Eigenschaften auf (Lorenzen et al. 2003). In biologischen Geweben ist es von Bedeutung, ob senkrecht oder parallel zur

Ausrichtung der Fasern gemessen wird. So wurde in Muskeln nachgewiesen, dass sich die Scherwellen mit höherer Geschwindigkeit ausbreiteten, wenn sie sich parallel und nicht senkrecht zu anatomischen Strukturen bewegen (Gennisson et al. 2010). Bei der Betrachtung von biologischem Gewebe sind also laut Lorenzen et al. Grad, Richtung und Dauer der einwirkenden Kraft zu berücksichtigen (Lorenzen et al. 2003).

Das Prinzip der Ultraschall-Elastografie beruht auf einer der ältesten medizinischen Untersuchungsmethoden – der Palpation. Die Ultraschallelastografie wurde in den 1990er Jahren als Erweiterung der Standard-Ultraschalluntersuchung entwickelt. Zusätzlich zur bildmorphologischen Darstellung der Organe kann die Gewebesteifigkeit bzw. Elastizität als zusätzliche, klinisch sehr relevante Information analysiert werden (Gennisson et al. 2013). Die Relevanz begründet sich dadurch, dass sich durch pathophysiologische Prozesse wie Altern, Entzündungen, Tumore, Verfettungen oder dem fibrotischen Umbau die Eigenelastizität eines Organs verändern kann und so die Gewebesteifigkeit beeinflusst wird (Mentzel 2014, Palmeri und Nightingale 2011).

Die Elastografie vermag die Beurteilung der Gewebesteifigkeit zu objektivieren und ist zudem eine nicht invasive und schmerzfreie Untersuchung. Erste Studien haben die Methode an erwachsenen Patienten etabliert. Organe wie Leber, Schilddrüse, Prostata, Brust, Pankreas und Lymphknoten standen bisher im Fokus der Untersuchungen (Carlsen et al. 2015, Stenzel und Mentzel 2014, Cosgrove et al. 2013).

Bei Entwicklung einer Leberfibrose bzw. –zirrhose ist eine signifikante Reduzierung der Gewebeelastizität bereits bekannt und in zahlreichen Studien mit Hilfe verschiedener Methoden der Elastografie nachgewiesen worden (Jiang et al. 2016, Li et al. 2016, Shan et al. 2016). Auch in der Differenzierung von gut- und bösartigen Tumoren kommt die Elastografie zum Einsatz. Selbst wenn durch das konventionelle B-Bild eine Unterscheidung kaum möglich ist, kommt hier zum Tragen, dass maligne Tumoren eine höhere Gewebesteifigkeit als die Umgebung aufweisen und so von gutartigen Veränderungen unterschieden werden können (Carlsen et al. 2015, Mentzel 2014).

3.1.1 Methoden der Elastografie

Zur nicht-invasiven Beurteilung der Gewebesteifigkeit mittels Ultraschall existieren drei Grundformen der Elastografie.

Neben der in dieser Arbeit verwendeten Scherwellenelastografie mittels Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging gehört die Kompressions- oder Strain-Elastografie zu den Haupttechniken der Elastografie (Carlsen et al. 2015). Als dritte Grundform existiert die Transiente Elastografie (v.a. FibroScan) (Friedrich-Rust et al. 2008).

Diese Methoden werden in die statische und die dynamische Elastografie eingeteilt. Zu den statischen Methoden zählt die Strain-Elastografie. Hierbei wird durch eine externe Kraft das Gewebe komprimiert (z.B. Druck mit der Ultraschall-Sonde). Alternativ können auch physiologische interne Krafteinwirkungen genutzt werden, beispielsweise der Herzschlag, Gefäßpulsationen, die Atmung oder Muskelkontraktionen. Das Gerät berechnet anschließend die Korrelation der Bilder vor und nach Kompression (Bamber et al. 2013). Als Ergebnis erhält der Untersucher ein farbcodiertes Elastogramm, das über das B- Bild gelegt wird (Carlsen et al. 2015). Abbildung 1 zeigt ein Beispiel eines solchen Elastogramms – hartes Gewebe erscheint blau, weiches Gewebe rot. Dazwischen liegen grün und gelb. In Abbildung 1 ist in der B-Bild-Sonografie eine Verdickung der Aponeurosis plantaris zu erkennen. Im Strain Elastogramm erscheint diese Läsion grün-rot, was für eine Aufweichung im Rahmen der entzündlichen Prozesse an der Aponeurosis plantaris spricht.

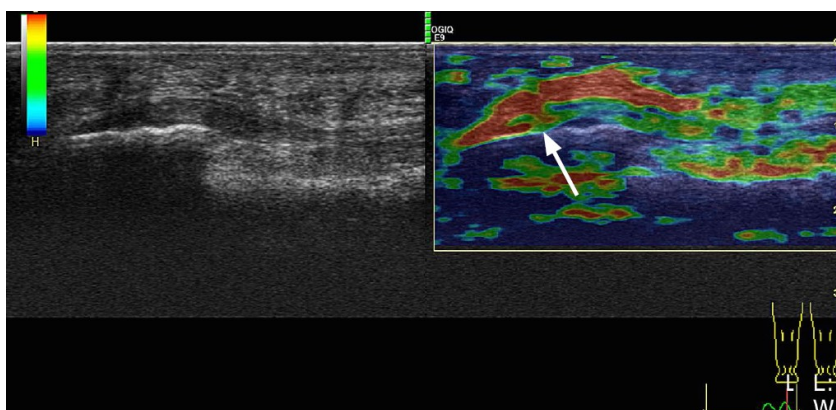


Abbildung 1: links- B-Bild-Sonografie der Aponeurosis plantaris, rechts- zugehöriges farbcodiertes Elastogramm der Strain-Elastografie (Kim et al. 2016)

Zu den dynamischen Methoden zählen die Scherwellenelastografie (ARFI) und die Transiente Elastografie. Die Scherwellenelastografie nutzt einen Ultraschallimpuls zur Kompression des Gewebes und zur Erzeugung von Scherwellen (Bamber et al. 2013). Die Transiente Elastografie (mittels FibroScan® der Firma Echosens, Frankreich) nutzt einen mechanischen niederfrequenten Vibrationsimpuls zur Generation von Scherwellen (Pawlus et al. 2015). Als Ergebnis erhält der Untersucher die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen in m/s oder das Elastizitätsmodul E (Young's Modulus) in kPa angezeigt.

Ein zusammenfassender Überblick über die verschiedenen Methoden der Ultraschallelastografie ist in Abbildung 2 dargestellt.

Elastografie			
Dynamisch		Statisch	
ARFI	Transiente Elastografie	Strain- Elastografie	
<u>Impuls:</u> Ultraschallwelle	<u>Impuls:</u> mechanische Vibration	<u>Impuls:</u> externe mechanische Kompression	<u>Impuls:</u> interne physiologische Kompression
<u>Ergebnisausgabe:</u> Scherwellengeschwindigkeit in m/s oder kPa		<u>Ergebnisausgabe:</u> Farbcodiertes Elastogramm sowie Strain Ratio	

Abbildung 2: Übersicht der verschiedenen Ultraschall-Elastografieverfahren

3.1.2 Acoustic Radiation Force Impulse Imaging

In ein klassisches Ultraschallgerät integriert ist die Methode des Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging. Verfügbare Ultraschallsysteme sind zum Beispiel das iU22 der Firma Philips oder das Acouson S2000 und S3000 der Firma Siemens (Bamber et al. 2013, Frulio und Trillaud 2013).

Diese Methode wurde 1998 von Sarvazyan et al. beschrieben und basiert auf der Erzeugung von Scherwellen (Sarvazyan et al. 1998).

Den wesentlichen Vorteil gegenüber anderen Methoden der Elastografie sehen die Autoren darin, dass der vom Schallkopf ausgesendete Stoßimpuls sehr exakt lokalisiert werden kann. So wird im konventionellen B-Bild eine Region of Interest (ROI) im Gewebe platziert, die den Messbereich definiert (Sarvazyan et al. 1998).

Anschließend wird ein Stoßimpuls als Kompressionswelle vom Schallkopf ausgesendet. Er ist von nur ca. 320 μ s Dauer und führt zu einer Gewebekompression. Im Anschluss an diesen Impuls kommt es in Abhängigkeit von der Steifigkeit bzw. Elastizität des Gewebes zur Gegenbewegung (Ausdehnung). Durch diese Bewegung des Gewebes wird eine Scherwelle erzeugt, die sich transversal zur longitudinalen Kompressionswelle des Stoßimpulses mit einer Geschwindigkeit ausbreitet, die in Korrelation zur Gewebesteifigkeit steht.

Diese Transversalwellen haben eine Geschwindigkeit von 1- 10 m/s (Mentzel 2014). Der Schallkopf, der auch den Stoßimpuls aussendet, misst anschließend über Detektionspulse die Geschwindigkeit der erzeugten Scherwellen (Sarvazyan et al. 1998). Einen Überblick über alle bei der Elastografie erzeugten Wellen bietet Abbildung 3.

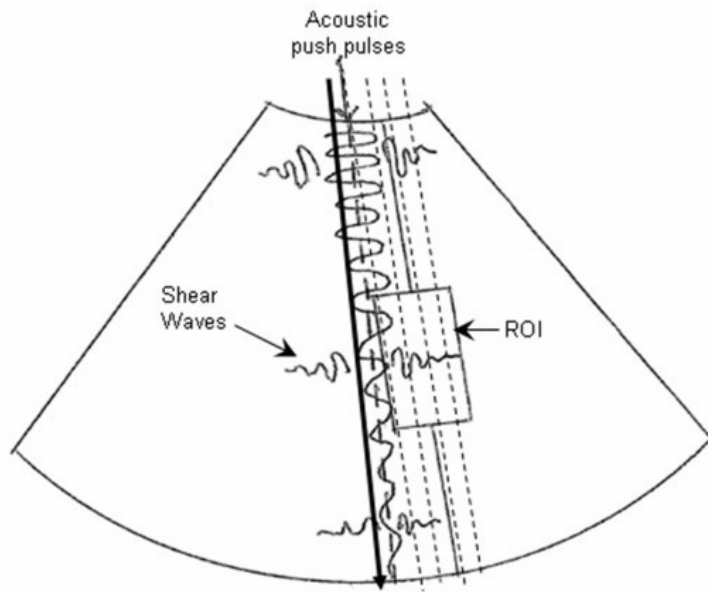


Abbildung 3: Schematische Darstellung der ARFI Methode – eine longitudinale Kompressionswelle (push pulse) und die transversalen Scherwellen (shear waves). Die ROI (Region of Interest) definiert den Messbereich (D'Onofrio et al. 2009).

Die Geschwindigkeit der Scherwelle ist proportional zur Steifigkeit des Gewebes. Je steifer ein Gewebe ist, desto schneller kann sich die Scherwelle ausbreiten (Carlsen et al. 2015, Göya et al. 2015). Die Scherwellengeschwindigkeit kann als Ausbreitungsgeschwindigkeit der Transversalwellen c [m/s] angegeben werden und über entsprechende Korrekturfaktoren als Elastizitätsmodul E [kPa] ausgegeben werden. Das Elastizitätsmodul E (oder Young's Modulus) kann aus der Scherwellengeschwindigkeit mit folgender Formel berechnet werden:

$$E = 3 \times \rho \times c^2 \text{ [kPa]}.$$

Hierfür benötigt man die Scherwellengeschwindigkeit c [m/s] und die Dichte des Gewebes ρ [kg/m³] (Hoskins 2012).

Das in der vorliegenden Studie eingesetzte Ultraschallgerät iU22, Philips, Eindhoven, Niederlande gibt bei der Elastografiemessung das Ergebnis sowohl in der Ausbreitungsgeschwindigkeit c [m/s] und als Elastizitätsmodul E [kPa] an.

3.3 Elastografie in der Pädiatrie

Bisher liegen nur wenige Studien mit Referenzwerten und Untersuchungsprotokollen für die Ultraschallelastografie vor (Zaleska-Dorobisz et al. 2015). Der Schwerpunkt der Ultraschallelastografie im Rahmen größerer Studien im Kindesalter war bislang auf Untersuchungen der Leber reduziert. In der Pädiatrie ist die nicht invasive Methode der Elastografie allerdings besonders interessant, da bei Kindern die Indikation zur verifizierenden Punktion als invasiver Methode zur Gewebebeurteilung sehr zögerlich gestellt wird (Mentzel 2014).

Lee et al. haben 202 gesunde Kinder untersucht, um altersbasierte Referenzwerte der Scherwellenelastographie für die Leber, die Nieren und die Milz zu etablieren (Lee et al. 2013). Sie nutzten das Siemens S2000 Ultraschallgerät. Sohn et al. untersuchten am S2000 30 Kinder mit Hydronephrose aller Stadien im Vergleich zu 19 Kindern mit gesunden Nieren (Sohn et al. 2014). Sie fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Scherwellengeschwindigkeiten bei Nieren mit und ohne Harntraktdilatation.

Bruno et al. und Göya et al. untersuchten am Siemens S2000 mit Scherwellenelastografie Kinder mit vesicoureteralem Reflux (Göya et al. 2015, Bruno et al. 2013). Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind stark heterogen und widersprüchlich. Während Göya et al. eine signifikant höhere Scherwellengeschwindigkeit in gesunden Nieren ohne Reflux postulierten, zeigten in der Studie von Bruno et al. die von einem vesicoureteralen Reflux betroffenen Nieren höhere Scherwellengeschwindigkeiten.

Bruno et al. untersuchten zusätzlich Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen und fanden eine signifikant negative Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit zur sowohl univariat wie auch multivariat berechneten eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) dieser Kinder (Bruno et al. 2016b). In Nieren mit einer niedrigen eGFR fanden die Autoren höhere mediane Scherwellengeschwindigkeiten.

Zudem untersuchten Habibi et al. am Siemens S2000 Kinder mit Nierenbeckenabgangsstenosen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die gesunden Nieren wiesen in dieser Studie signifikant höhere

Scherwellengeschwindigkeiten auf als die Nieren mit Nierenbeckenabgangsstenose (Habibi et al. 2017), was bedeutet, dass es aufgrund des komprimierenden Effektes durch die Dilatation zu einer erhöhten Steifigkeit im Nierenparenchym kommt.

Die große Heterogenität der erhobenen Studienergebnisse beruht u.a. auch darauf, dass bislang kein standardisierter Untersuchungsablauf für die Scherwellenelastografie der Nieren existiert. Anders als bei der Leberelastografie ist z.B. der ideale Messort für die Ultraschallelastografie der Niere noch nicht definiert. Weitere Einflussfaktoren wie beispielsweise der Zugangsweg zur Niere, die Atemlage und die Hydratation wurden bisher nicht evaluiert. Um die Messergebnisse unterschiedlicher Untersucher vergleichbar zu gestalten, sollte ein einheitlicher Untersuchungsablauf vorliegen. Weitere Einflussfaktoren stellen die eingesetzte Ultraschalltechnik – Ultraschallgerät, Sonden, Frequenz – dar. So können Referenzwerte nicht von einer Modalität auf die andere bzw. von einem Gerät auf das andere übertragen werden.

3.4 Solitärnieren

3.4.1 Ursachen der Einnierigkeit

Angeborene Fehlbildungen der Niere und Harnwege (CAKUT - congenital anomalies of the kidney and urinary tract) sind die vorherrschende Ursache für ein Nierenversagen im Kindes- und Jugendalter. Zu den kongenitalen Fehlbildungen zählt die Einzelniere, auch Solitärniere, die auf eine nicht angelegte oder funktionslose Nierenanlage zurückgeht (Westland et al. 2014). Es kann zum einen eine unilaterale Nierenagenesie vorhanden sein oder aber es sind zwei Nieren angelegt, von denen eine Niere eine multizystische – oder nicht-zystische Dysplasie aufweist (Flogelova et al. 2014). Weltweit finden sich Einzelnieren in etwa einer von 2000 Geburten. In den meisten medizinisch fortschrittlichen Ländern werden angeborene Einzelnieren schon vor der Geburt im fetalen Routineultraschall diagnostiziert (Westland et al. 2014). Außerdem können Solitärnieren infolge einer einseitigen Nephrektomie, zum Beispiel im Rahmen einer Tumorerkrankung, resultieren.

Es gibt einige Studien, die für Kinder mit morphologisch gesunden Solitärnieren keinen Krankheitswert postulieren (Seeman et al. 2006, Robitaille et al. 1985). Diesen entgegen stehen viele aktuelle Studien, die ein ernstzunehmendes Langzeitrisiko von Kindern mit Solitärnieren postulieren (Westland et al. 2014, Westland et al. 2013a, Westland et al. 2011).

Westland et al. führten die KIMONO (Kidney of Monofunctional Origin) Studie an einer großen Gruppe von über 400 Patienten durch. Hier zeigte sich, dass eines von drei Kindern mit einer angeborenen oder erworbenen Solitärniere schon während der Kindheit Zeichen von chronischer Nierenschädigung (wie Hypertonie, Proteinurie und/oder Nutzen von nephroprotektiven Medikamenten) aufwies. Nach Westland et al. entwickelten Kinder mit Solitärniere innerhalb einer medianen Zeitspanne von 14,8 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 13,7-16 Jahre) Nierenschäden – die Autoren empfehlen daher für Patienten mit Solitärniere eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion (Blutdruck, Proteinurie und eGFR) von Geburt an (Westland et al. 2013a, Westland et al. 2011).

Eine weitere Verlaufsstudie mit 42 Patienten besagt, dass Kinder mit Einnierigkeit innerhalb einer medianen Zeitspanne von 12,8 Jahren (kein Konfidenzintervall angegeben) Schäden an dieser Niere entwickeln (Kolvek et al. 2014).

Mavinkurve-Groothuis et al. führten eine Langzeitstudie über 10 Jahre bei Kindern mit Einzelniere nach Tumornephrektomie durch und konnten zeigen, dass 23 % der Patienten nach Tumor-Nephrektomie bei Wilms-Tumor und 54 % der Kinder aus der KIMONO Studie (Nephrektomie aus anderen Gründen) nach 10 Jahren fortschreitende Nierenschäden (definiert als reduzierte eGFR, Proteinurie und/oder arterielle Hypertonie und/oder pharmakologische Behandlung einer Proteinurie oder einer arteriellen Hypertonie) aufwiesen (Mavinkurve-Groothuis et al. 2016).

Zudem wurde in einer prospektiven Studie von Flögelová et al. gezeigt, dass bei Kindern mit Solitärniere ein signifikant dickeres Nierenparenchym gemessen werden kann als bei Kindern mit zwei funktionstüchtigen Nieren. Sie schlugen vor, auch die Parenchymdicke zur Verlaufsbeurteilung von Einzelnieren zu verwenden (Flogelova et al. 2014).

Diese aktuellen Studien weisen darauf hin, dass Kinder mit Einzelnieren schwere Langzeitfolgen wie arterielle Hypertonie, Albuminurie und letztendlich ein chronisches Nierenversagen erleiden können und es einer regelmäßigen standardisierten Kontrolle und Einschätzung der Risikofaktoren bedarf. Ein entsprechender Surrogatmarker zum Anzeichen von derartigen Parenchymveränderungen wäre somit sinnvoll.

3.4.1 Pathomechanismen der Einzelniere

Schon vor über 20 Jahren veröffentlichten Brenner et al. ihre Hyperfiltrationshypothese, mit der sie auf die klinische Bedeutung einer massiven Reduktion der Nephronenzahl aufmerksam machten (Brenner et al. 1996). Zuvor nephrektomierten und untersuchten die Autoren Ratten und fanden heraus, dass eine Reduktion der Nephronenzahl zu einer kompensatorischen Hyperperfusion und Hypertrophie der verbleibenden Nephrone führt (Hostetter et al. 1981). Dieser hämodynamische Stress, unter dem die verbleibende Nephronenmasse steht, kann letztendlich zu einer progressiven Glomerulosklerose führen (Shimamura und Morrison 1975).

Diese degenerative Veränderung innerhalb der Niere führt zu einer weiteren Verringerung der Nephronenzahl und verstärkt somit die ursprünglichen Pathomechanismen (Hostetter et al. 1981). Dieser Circulus vitiosus der Organveränderungen in der Einzelniere ist in Abbildung 4 grafisch dargestellt.

Die sklerotischen Veränderungen der Glomeruli gehen mit einer Verringerung der GFR (Glomeruläre Filtrationsrate), einer Proteinurie und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie einher.

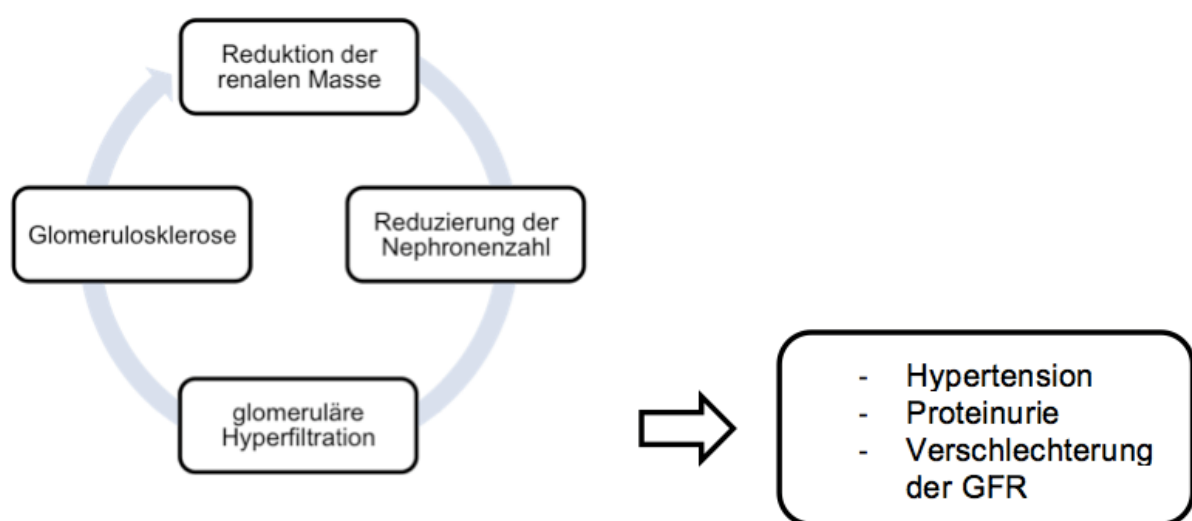


Abbildung 4: Übersicht über mögliche Mechanismen, die bei Kindern mit Solitärniere zur Nierenschädigung führen (Westland et al. 2014)

4 Ziele der Arbeit

Die Elastografie ist eine Möglichkeit zur quantitativen Beurteilung der elastischen Eigenschaften von Geweben. Die bisherigen Erfahrungen mit der Ultraschallelastografie reichen von der Charakterisierung von Raumforderungen (z.B. in der Brust oder in der Prostata) über die Differenzierung von Gefäßwandveränderungen (Plaquestherapie weich vs. hart) bis zur Charakterisierung von Organen bezüglich ihrer elastischen Eigenschaften. Dies wurde bisher im Erwachsenen- und auch im Kindesalter vorrangig im Bereich der Leber untersucht und konnte einen erfolgreichen Einsatz im Patientenbereich (z.B. Patienten mit Cystischer Fibrose) aufzeigen.

In dieser prospektiven Studie sollte die Möglichkeit der Elastografie der Nieren im Kindes- und Erwachsenenalter untersucht werden. Dabei war zunächst ein geeignetes Untersuchungsprotokoll zu erstellen und anschließend die Methode an einer Patientengruppe im Kindes- und Jugendalter zu verifizieren. Neben erwachsenen Probanden wurden Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena untersucht. In der geplanten Versuchsanordnung wurde die Geschwindigkeit der Scherwellen (m/s) im Bereich der Nieren untersucht, wobei die Messungen unter standardisierten Bedingungen bei Bauchlagerung des Probanden/Patienten erfolgten.

Teil 1: Etablierung eines Studienprotokolls zur Nierenelastografie mittels ARFI

1. Messungen an 20 Probanden um einen geeigneten Messort zu bestimmen
2. Untersuchung eines Zusammenhangs der Scherwellengeschwindigkeiten mit Alter und Geschlecht der Probanden
3. Erstellung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls für weitere Messungen

Teil 2: Verifizierung der Methode der Ultraschallelastografie im Kindes- und Jugendalter mit der Frage, ob sich Kinder mit und ohne Einzelniere bzgl. der Scherwellengeschwindigkeit in der Niere unterscheiden

1. Messungen an 20 Patienten mit Solitärniere und 20 Patienten ohne Nierenpathologie
2. Untersuchung eines Zusammenhangs der Scherwellengeschwindigkeiten mit Alter und Geschlecht der Patienten
3. Untersuchung folgender Parameter als potenzielle Einflussfaktoren auf die Scherwellengeschwindigkeit: die Parenchymdicke der Nieren, die Organlänge sowie der Organdurchmesser
4. Retrospektive Erfassung der Laborparameter Serum- Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) und GFR nach Schwartz (ml/min/1,73m^2) und Korrelation dieser mit den Werten der Scherwellengeschwindigkeit

Nach der Auswertung der Patientenmessungen wurde eine Fallzahlplanung durchgeführt. Auf diese Studie mit kleinem Patientenkollektiv sollten künftig größer angelegte Studien zu dieser Thematik folgen, um statistisch aussagekräftigere Ergebnisse präsentieren zu können.

5 Methodik

5.1 Material und Untersuchungsablauf

Die Bestimmung der Nierensteifigkeit wurde mittels Scherwellenelastografie mit dem Ultraschallgerät iU22 von Philips durchgeführt. Es wurden ein C5-1 MHz Konvexschallkopf und herkömmliches Ultraschallgel verwendet.

Die Patienten kamen ohne besondere Vorbereitung zur Untersuchung, im Vorfeld der Untersuchung war die Harnblase zu entleeren; eine besondere Hydrierung erfolgte nicht. Zur Ultraschalluntersuchung lagen die Probanden/Patienten auf dem Bauch. Eine Rolle lag zum Ausgleich der Lendenlordose unter dem Bauch. Der Schallkopf wurde ohne Druck aufgelegt und die Nieren von dorsal dargestellt. Initial erfolgte eine Standard-B-Bild-Untersuchung der Nieren mit Erfassung der Länge des Organs, des Durchmessers und der Parenchymdicke. Auffälligkeiten in dieser B-Bild-Sonographie hätten bei den Probanden zum Ausschluss aus der Studie geführt. Die Region of Interest (ROI) für die Elastografiemessung hatte eine Größe von 6 mm x 7,5 mm x 12 mm. Diese Größe war nicht zu verändern. Die ROI konnte jedoch frei im Sichtfeld verschoben werden. In Abbildung 5 ist das Ultraschallgerät iU22 zu erkennen, Abbildung 6 demonstriert die Lagerung des Patienten sowie die Position des Schallkopfes.



Abbildung 5: Sonografiegerät iU22 von Philips



Abbildung 6: Lagerung des Patienten und Position des Schallkopfes

Alle Elastografiemessungen führte die Verfasserin dieser Dissertation durch, die zuvor eine vierwöchige Einweisung in das Ultraschallgerät und eine Ausbildung zur Sonografie Tutorin erhielt. Die Untersuchungen erfolgten nach entsprechender Erklärung des Vorgehens und im Einverständnis der Probanden/Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten.

Am Philips iU22 waren für eine erfolgreiche Elastografie-Untersuchung 10 Wiederholungsmessungen in einer konstanten Position der ROI durchzuführen (Barr et al. 2015). Aus diesen Wiederholungsmessungen wurde der Median gebildet, welcher für die weitere Analyse verwendet wurde. Wie von Karlas et al. nach Elastografiemessungen mittels ARFI an der Leber beschrieben, sind die Werte in 25 % der Fälle nicht normalverteilt, sodass der Median eine genauere Zusammenfassung als der Mittelwert bildet. Stark abweichende Werte werden durch die Bildung des Median herausgefiltert (Karlas et al. 2011).

Für jeden untersuchten Probanden/Patienten lag so ein Medianwert und ein Mittelwert gebildet aus den 10 Einzelmessungen vor. Für die statistische Analyse wurde aus diesen Medianwerten des Einzelnen für die ganze Gruppe sowohl der Mittelwert wie auch der Medianwert bestimmt.

Für diese prospektive Studie lag die Zustimmung der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 05.08.2015 vor. Nach entsprechender Aufklärung wurde von den Probanden/Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten das Einverständnis schriftlich eingeholt.

5.2 Charakterisierung und Untersuchungsablauf bei Probanden

Im ersten Teil der Studie wurden 20 erwachsene, nierengesunde Probanden untersucht. Dafür wurden 10 weibliche und 10 männliche Probanden ausgewählt. Das mediane Alter dieser lag bei $23 \pm 3,03$ Jahren (maximales Alter: 32, minimales Alter: 21), das durchschnittliche Alter bei 24 Jahren. Eine Übersicht über die Verteilung von Alter und Geschlecht der Probanden ist Abbildung 7 zu entnehmen.

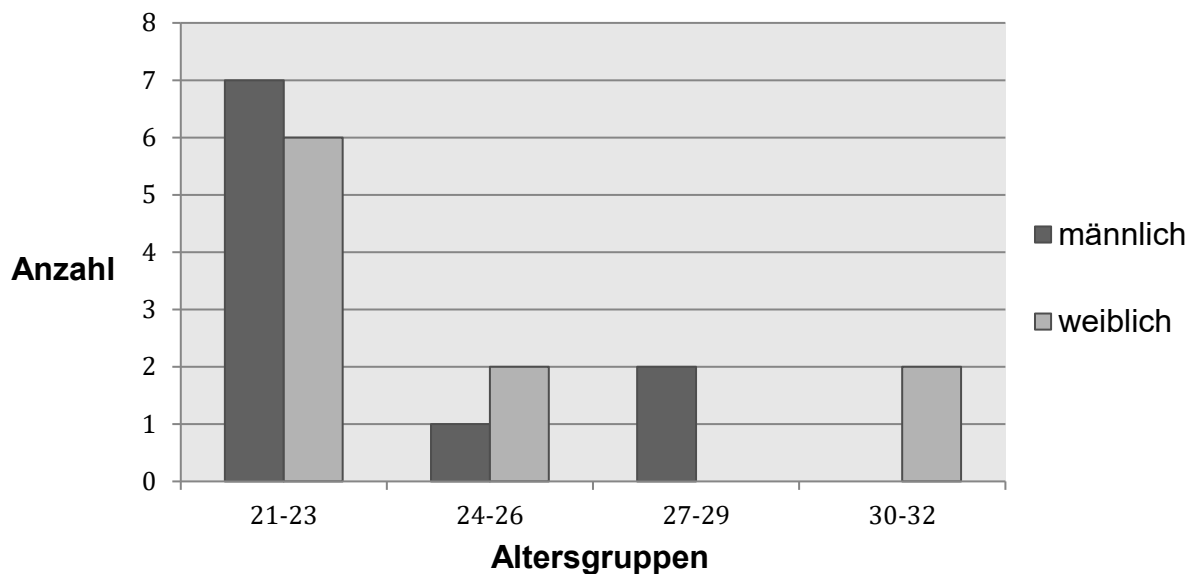


Abbildung 7: Übersicht der Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden

Wichtige Auswahlkriterien für die Probanden waren neben der Volljährigkeit die Zustimmung des Probanden zur Teilnahme an dieser Studie in einer Einverständniserklärung. Außerdem wurde über einen Anamnesebogen erfasst, ob die Probanden an chronischen oder akuten Nierenerkrankungen leiden oder regelmäßig nephrotoxische Medikamente einnehmen. Wichtig war außerdem die Fähigkeit der Probanden, auf Kommando die Luft anhalten zu können.

Bei den ersten zehn Probanden wurden die Messungen an 12 verschiedenen Orten durchgeführt. An jedem Messort erfolgten jeweils 10 Messungen aus denen der Median dieser Messreihe in der Scherwellengeschwindigkeit c [m/s] und dem Elastizitätsmodul E [kPa] vom Gerät berechnet wurden.

Die zwölf Messorte stellten sich wie folgt zusammen: An sowohl der rechten wie auch der linken Niere wurde zum einen im Längsschnitt im schallkopfnahen Parenchym des oberen (kranialen) und unteren (kaudalen) Pols und auf Hilushöhe (zentral) gemessen.

Die Region of Interest (ROI) wurde an einem für den Untersucher gut zugänglichen Bereich innerhalb des Nierenparenchyms platziert. Gegebenenfalls wurden die Probanden gebeten, durch tiefes Ein- oder Ausatmen eine Verschiebung der Niere

zu erzielen. Dieses half besonders in Fällen, wo der entsprechende Messort durch die Rippen verdeckt wurde und das Parenchym so für den Untersucher schlecht zugänglich und darstellbar war. Es war nötig, dass die Patienten zum Messzeitpunkt für 2-3 Sekunden die Luft anhielten. Bewegungsartefakte, wie durch die Atmung verursacht, führten zu ungültigen Messungen. Eine Scherwellengeschwindigkeit von $c = 0,00 \text{ m/s}$ galt als ungültig und hatte eine erneute Messung zur Folge.

Bei weiteren 10 Probanden wurde nach erster Ergebnisevaluation nur noch an 4 Messorten gemessen, die besonders gut zugänglich waren und bei den ersten 10 Probanden die geringsten Schwankung der Werte untereinander aufwiesen. Diese Messorte befanden sich im Längsschnitt das Parenchym im Bereich des kranialen Pols und in Höhe des Hilus (zentral) an beiden Nieren. Wie Abbildung 8 zeigt, wurden durch die Messregion (region of interest, ROI) in einigen Fällen sowohl der Kortex als auch die Markpyramiden erfasst. Es wurde bei Platzierung der ROI darauf geachtet, dass möglichst nur innerhalb des Parenchyms gemessen wurde. Pelvines Fettgewebe bzw. die umgebende Capsula adiposa der Nieren sollten möglichst nicht mit in der ROI enthalten sein.

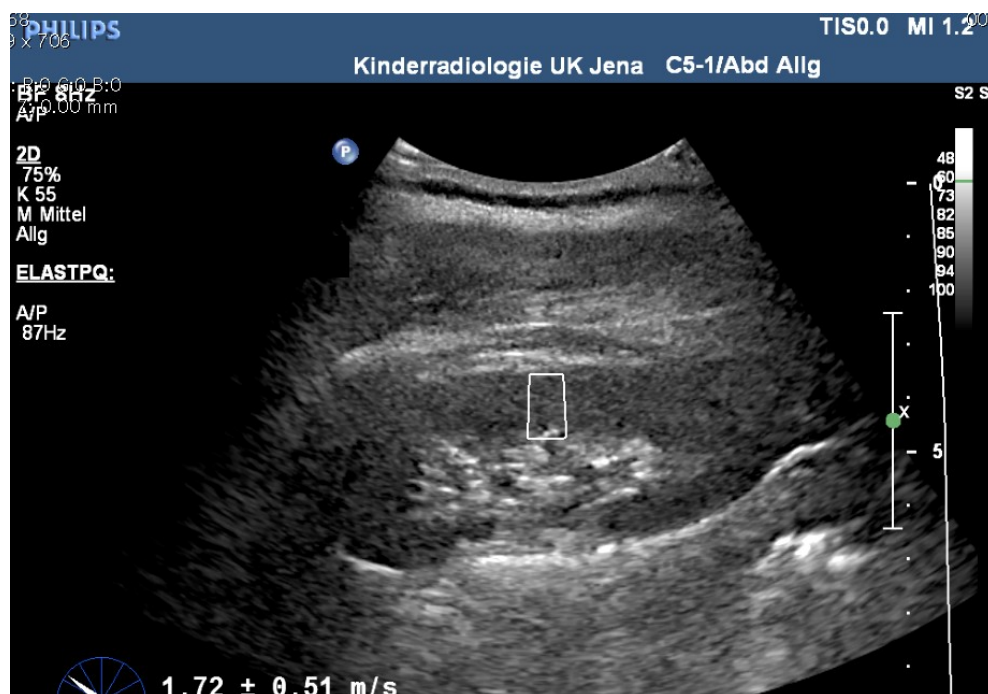


Abbildung 8: Platzierung der ROI im Parenchym der linken Niere in Hilushöhe bei einer Probandin

5.3 Charakterisierung und Untersuchungsablauf bei Patienten

Im zweiten Teil wurden 20 Patienten mit Solitärniere sowie 20 nierengesunde Patienten mit zwei Eigennieren untersucht. Das mediane Alter lag bei $13 \pm 3,05$ Jahren, das durchschnittliche Alter bei 13,3 Jahren. Die Patienten wurden konsekutiv erfasst und stammen aus dem Patientenkontext der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Jena. Die Ursache der Einzelniere war bei 12 Patienten eine unilaterale Nierenagenesie, bei 7 Patienten eine unilaterale multizystische oder nicht-zystische Degeneration und bei einem Patienten der Zustand nach Tumornephrektomie. Neben dem Vorliegen einer Einzelniere war ein Einschlusskriterium, dass keine Harntraktanomalien vorlagen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Diagnosen der Kinder.

Tabelle 1: Übersicht der Patienten mit Solitärniere

Pathologie	Anzahl der Patienten
Unilaterale Nierenagenesie	12
Unilaterale multizystische Degeneration/ nicht zystische Dysplasie	7
Z.n. Tumornephrektomie	1

Weitere 20 Patienten, die keine Nierenpathologien aufwiesen dienten als gesunde Kontrollgruppe. Hier lag das mediane Alter bei $16 \pm 3,87$ Jahren, das durchschnittliche Alter bei 15,85 Jahren. Ausgewählt wurden diese Patienten aus dem Patientengut der Ultraschallambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Jena unter Berücksichtigung bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien. Laborwerte wurden für diese Probanden nicht analysiert. Einschlusskriterien in diese Kontrollgruppe waren zum einen, dass die Patienten zwei im sonografischen B-Bild unauffällige Nieren besaßen. Zum anderen durften diese Patienten anamnestisch keine Nierenpathologien bzw. Erkrankungen des harnableitenden Systems aufweisen, aktuell entzündliche Prozesse an der Niere oder eine chronische Medikamenteneinnahme waren Ausschlusskriterien. Auch diese Patienten mussten in der Lage sein, für ein Zeitintervall von 3 Sekunden die Luft anzuhalten, um die Elastografiemessung auszulösen. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Verteilung von Alter und Geschlecht aller 40 Patienten.

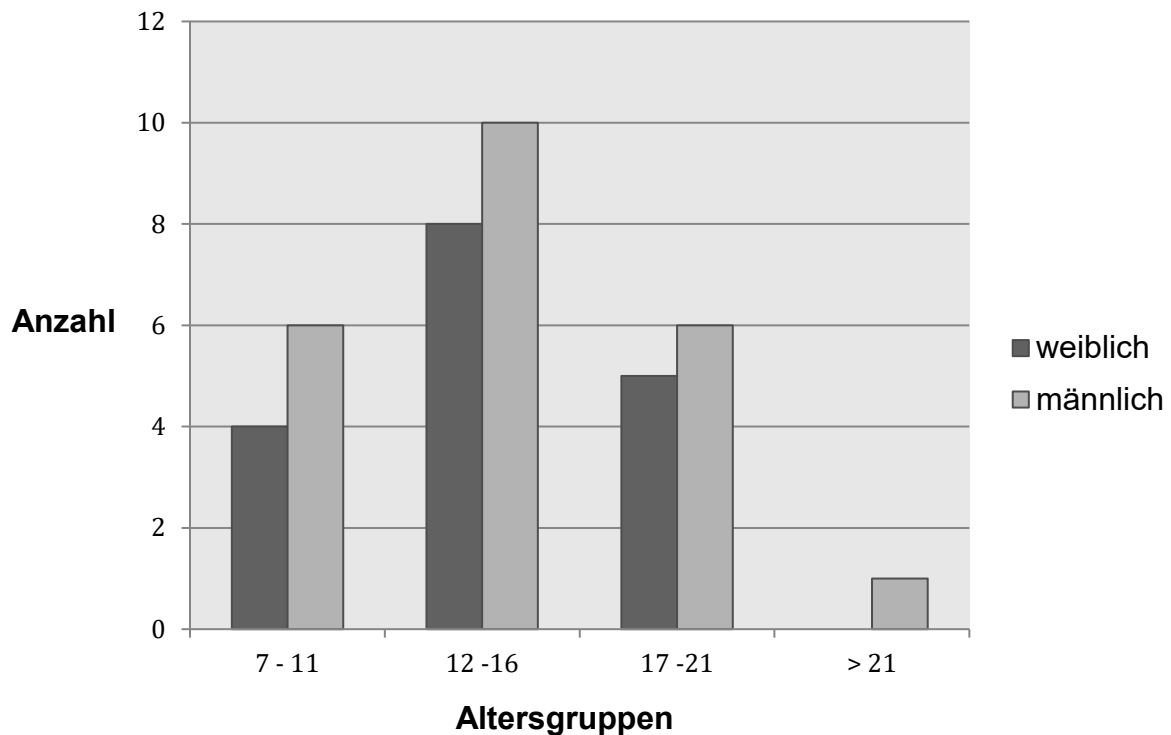


Abbildung 9: : Übersicht der Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten

Die Patienten mit Solitärniere erhielten die Elastografiemessung an dieser Niere im Längsschnitt. Die ROI wurde im Parenchym in Höhe der Hilusregion (zentral) platziert. Die Patienten wurden in Bauchlage untersucht und von dorsal wurden 10 Elastografiemessungen durchgeführt. Eine Scherwellengeschwindigkeit von $c = 0,00$ m/s galt auch hier als ungültig und hatte eine erneute Messung zur Folge. Der Median der Messwerte und die Standardabweichungen wurden ermittelt. In der gesunden Kontrollgruppe wurde jeweils die linke Niere des Kindes (aus Position des Untersuchers einfacher zugänglich als die rechte) mit dem beschriebenen Ablauf untersucht. Zudem wurden bei allen 40 Patienten folgende Parameter erfasst: Parenchymdicke in mm, Länge und Breite in mm.

Im Anschluss an die Messungen wurden für alle Kinder mit Solitärniere die Laborparameter Serum-Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) und die GFR nach Schwartz (ml/min/1,73m^2) bestimmt. Aufgrund der erst retrospektiv erfolgten Analyse der Laborwerte konnten weitere wichtige Parameter wie z.B. Cystatin C, Protein im Urin/Kreatinin u.a. nur für einen Teil der Patienten ausgewertet werden. Sie wurden daher in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

5.4 Statistische Analyse

Das Gerät speicherte die Bilder der Elastografiemessungen. Die Übertragung der jeweils 10 Messwerte pro Messort und des Medians, Mittelwerts sowie der Standardabweichungen in Excel Tabellen erfolgte manuell. Zur Auswertung wurden die Elastografiwerte in der Einheit [m/s] angegeben. Diese Einheit wird in der Literatur häufig verwendet und erleichtert somit das Vergleichen der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Resultaten der Literatur.

Für die Probandenmessungen des ersten Teils dieser Studie wurde mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics Version 23 (IBM, Armonk, NY, USA) eine Intraklassenkorrelation als Reliabilitätsprüfung durchgeführt. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient wird berechnet, wenn mehr als zwei Beobachter (jeweils 10 Messwerte pro Ort) vorhanden sind und mehrere Beobachtungszeitpunkte (20 Probanden) miteinander verglichen werden sollen.

Es wird bei dieser Methode keine exakte Gleichheit der Merkmale für die jeweiligen Messorte verlangt, sondern die relative Lage der 10 Messwerte zum Median der 10 Messwerte muss für den jeweiligen Messort ähnlich sein. Dies ist sinnvoll, da bei den 20 Probanden die intraindividuellen Unterschiede der Messwerte beachtet werden müssen.

Bei der hier durchgeführten unjustierten Intraklassenkorrelation wurden nur hohe Intraklassenkoeffizienten erreicht, wenn die einzelnen 10 Messwerte der Messorte ähnlich waren und zusätzlich die Werte der verschiedenen Probanden an einem Messort eine hohe Korrelation aufwiesen.

Joseph L. Fleiss beschreibt für die Werte der Intraklassenkoeffizienten, die eine Zahl zwischen 0 und 1 annehmen können und ein Ausdruck der Reliabilität, sind folgende Einteilung:

< 0,40 = schlecht

0,40 – 0,59 = mittelmäßig

0,60 – 0,74 = gut

> 0,74 = exzellent.

Ein Intraklassenkoeffizient von 1 bedeutet eine perfekte Reliabilität (Fleiss 1981).

Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der Steifigkeit des Nierengewebes und dem Alter mittels einer Spearman-Korrelation überprüft. Die Abhängigkeit der Nierensteifigkeit vom Geschlecht der Probanden wurde mit einem Mann-Whitney-U Test untersucht.

Für die Patientenmessungen wurde mittels IBM SPSS Statistics überprüft, ob die Ergebnisse der beiden Gruppen sich signifikant unterscheiden. Außerdem wurde anhand von t-Tests geprüft, ob sich Parameter wie die Parenchymdicke, die Länge und der Durchmesser der Niere in den beiden Gruppen signifikant unterscheiden. Zudem wurde untersucht, ob eine Korrelation dieser Parameter mit der medianen Scherwellengeschwindigkeit besteht. Hierfür wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Zuletzt wurden die retrospektiv erhobenen Laborparameter Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) und die GFR nach Schwartz (ml/min/1,73 m^2) erfasst und auf eine statistische Korrelation mit der Scherwellengeschwindigkeit (m/s) überprüft. Die Testungen erfolgten jeweils auf dem 5 % Signifikanzniveau.

Zuletzt wurde mithilfe des Programms PASS 2008 (NCSS, LLC, USA) eine Fallzahlplanung durchgeführt. Hier wurde analysiert, wie viele Patienten eine künftige Studie einschließen müsste, um signifikante Ergebnisse zwischen gesunden Nieren und Solitärnieren zu erhalten.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse der Probandenmessungen

Im Rahmen dieser Studie wurden 20 nierengesunde junge Erwachsene als Probanden untersucht, um ein entsprechendes Untersuchungsprotokoll zur Ultraschallelastografie der Nieren zu etablieren. Bei allen Probanden konnten die Elastografie-Messungen an allen Messorten erfolgreich absolviert werden, bei 7 der 20 Probanden waren bedingt durch die unveränderbare Größe der ROI zum Teil auch Anteile des Kortex mit in diese Region of Interest eingeschlossen. Tabelle 2 liefert einen Überblick über die Ergebnisse aller Probanden, der Median, der Mittelwert und die Standardabweichungen wurden aus den gemessenen medianen Scherwellengeschwindigkeiten der 10 Messwiederholungen an den Probanden gebildet. So bietet diese Tabelle einen Überblick über das gesamte Kollektiv an den jeweiligen Messorten.

Tabelle 2: Übersicht von Mittelwerten aus den Probandenmessungen

Messort	Median [m/s]	Mittelwert in [m/s]	SD
rechts Längsschnitt kranialer Pol	1,42	1,49	0,28
rechts Längsschnitt zentral	1,51	1,61	0,40
rechts Längsschnitt kaudaler Pol	1,53	0,81	0,30
rechts Querschnitt kranialer Pol	1,61	0,84	0,37
rechts Querschnitt zentral	1,74	1,01	0,80
rechts Querschnitt kaudaler Pol	1,26	0,68	0,23
links Längsschnitt kranialer Pol	1,43	1,48	0,27
links Längsschnitt zentral	1,53	1,61	0,44
links Längsschnitt kaudaler Pol	1,35	0,71	0,26
links Querschnitt kranialer Pol	1,46	0,84	0,60
links Querschnitt zentral	1,44	0,75	0,33
links Querschnitt kaudaler Pol	1,36	0,72	0,25

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der durchgeführten Intraklassenkorrelation. Bei der zweiten Hälfte des Probandenkollektivs (10 Probanden) wurde nach erster Ergebnisevaluation nur noch an 4 Messorten gemessen, die besonders gut zugänglich waren und bei den ersten 10 Probanden die geringsten Schwankungen der Werte untereinander aufwiesen. Dies waren im Längsschnitt das Parenchym im Bereich des kranialen Pols und in Höhe des Hilus (zentral) an beiden Nieren. So ergeben sich in der Tabelle die unterschiedlichen Anzahlen (N) der Messwerte.

Tabelle 3: Übersicht der Intraklassenkorrelation der Probandenmessungen

Messort	Korrelationskoeffizient	N	p-Wert
rechts Längsschnitt kranialer Pol	0,59	20	0,001
rechts Längsschnitt zentral	0,78	20	< 0,001
rechts Längsschnitt kaudaler Pol	0,77	10	< 0,001
rechts Querschnitt kranialer Pol	0,74	10	< 0,001
rechts Querschnitt zentral	0,93	10	< 0,001
rechts Querschnitt kaudaler Pol	0,42	10	0,08
links Längsschnitt kranialer Pol	0,62	20	0,001
links Längsschnitt zentral	0,89	20	< 0,001
links Längsschnitt kaudaler Pol	0,68	10	0,003
links Querschnitt kranialer Pol	0,84	10	< 0,001
links Querschnitt zentral	0,69	10	0,002
links Querschnitt kaudaler Pol	0,45	10	0,079

Die beste Übereinstimmung zeigte sich bei Messungen im Längsschnitt in Höhe des Hilus (zentral) der Niere. Hier liegt der Korrelationskoeffizient für die rechte und auch die linke Seite über 0,74. Dies beschreibt der Autor Fleiss als eine exzellente Übereinstimmung (Fleiss 1981). Der höchste erzielte Korrelationskoeffizient findet sich bei Messungen an der rechten Nieren im Querschnitt auf Hilushöhe (zentral), der Korrelationskoeffizient beträgt hier 0,926. Der äquivalente Messort auf der linken Seite weist aber einen deutlich niedrigeren Korrelationskoeffizienten auf. So wurde für diese Arbeit der Messort mit den höchsten Werten sowohl auf der rechten wie auch auf der linken Seite betrachtet. Dies trifft nur auf die Messungen im Längsschnitt auf Höhe des Hilus zu. Im Längsschnitt in Hilushöhe gemessen waren

die Übereinstimmung der 10 Einzelmessungen pro Proband sowie der Messwerte aller Probanden am größten.

Anschließend wurde eine ANOVA Varianzanalyse für Messwiederholungen durchgeführt. Hier wurden die 10 Messungen an der rechten Niere mit denen an der linken Niere verglichen. Dies geschah für die Messungen im Längsschnitt in Höhe des Nierenhilus. Auch die weiteren Betrachtungen von Geschlecht und Alter der Probanden berücksichtigen diesen Messort mit den besten Übereinstimmungen.

Tabelle 4: Übersicht über Mittelwerte (gebildet aus den medianen Scherwellengeschwindigkeiten der einzelnen Probanden) der rechten und linken Seite am betrachteten Messort

Seite	Mittelwert der medianen Scherwellengeschwindigkeiten aller Probanden im Längsschnitt auf Hilushöhe	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
rechts	1,612	0,068	1,470	1,754
links	1,614	0,099	1,407	1,821

Tabelle 5: Übersicht über die Varianzanalyse für 10 Messwiederholungen

Paarweise Vergleiche

(I)Seite	(J)Seite	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.	95% Konfidenzintervall für die Differenz	
					Untergrenze	Obergrenze
rechts	links	-0,002	0,086	0,985	-0,182	0,179
links	rechts	0,002	0,086	0,985	-0,179	0,182

Wie in Tabelle 4 und Tabelle 5 zu erkennen, sind die Mittelwerte über die medianen Scherwellengeschwindigkeiten aller Probanden für die rechte und linke Niere am Messort in Höhe des Nierenhilus (zentral) fast identisch (rechts: 1,612 m/s vs. links: 1,614 m/s). Der Median gebildet aus allen medianen Scherwellengeschwindigkeiten beträgt hier beträgt 1,51 m/s für die rechte und 1,53 m/s für die linke Seite. Die Varianzanalyse beweist mit einem p-Wert von $p = 0,985$, dass es keine signifikanten

Unterscheide der beiden Seiten gibt. Die Messwerte eines Probanden an der rechten Niere sind bei diesem p-Wert nahezu identisch zu denen der linken Seite.

6.1.1 Einfluss des Alters

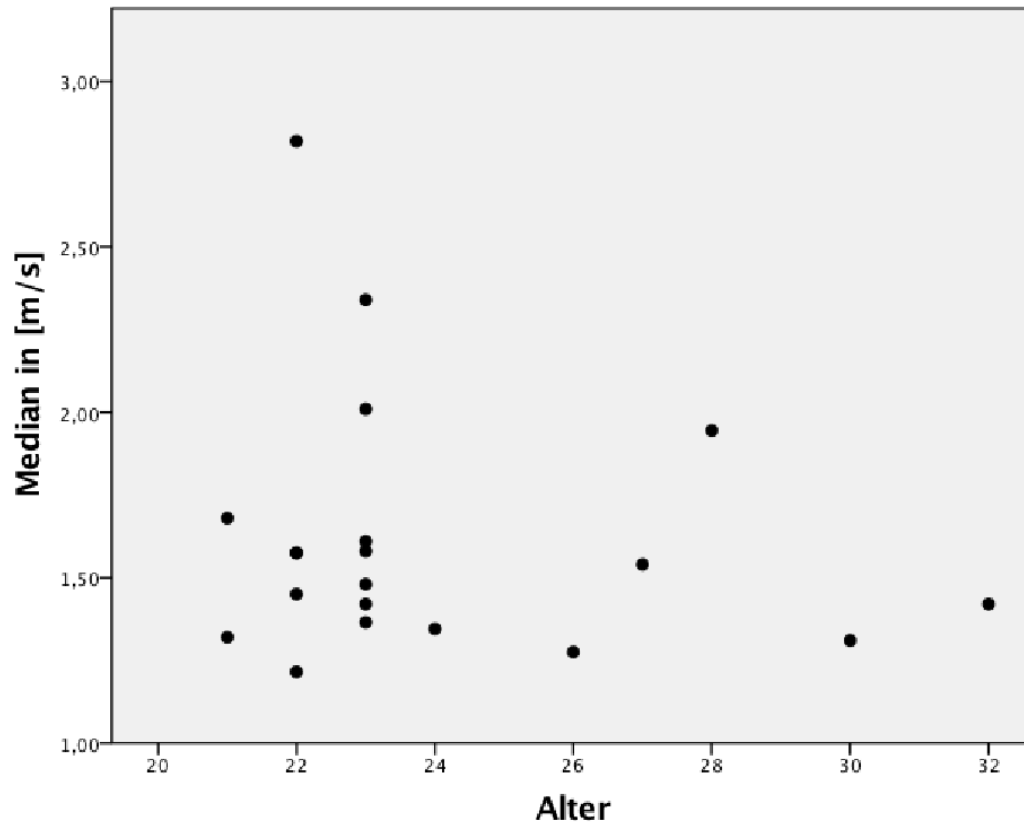


Abbildung 10: Abhängigkeit der Medianwerte der rechten Niere vom Alter der Probanden (n = 20). Anmerkung: zwei Probanden sind 22 Jahre alt und weisen eine mediane Scherwellengeschwindigkeit der rechten Niere von 1,58 m/s auf.

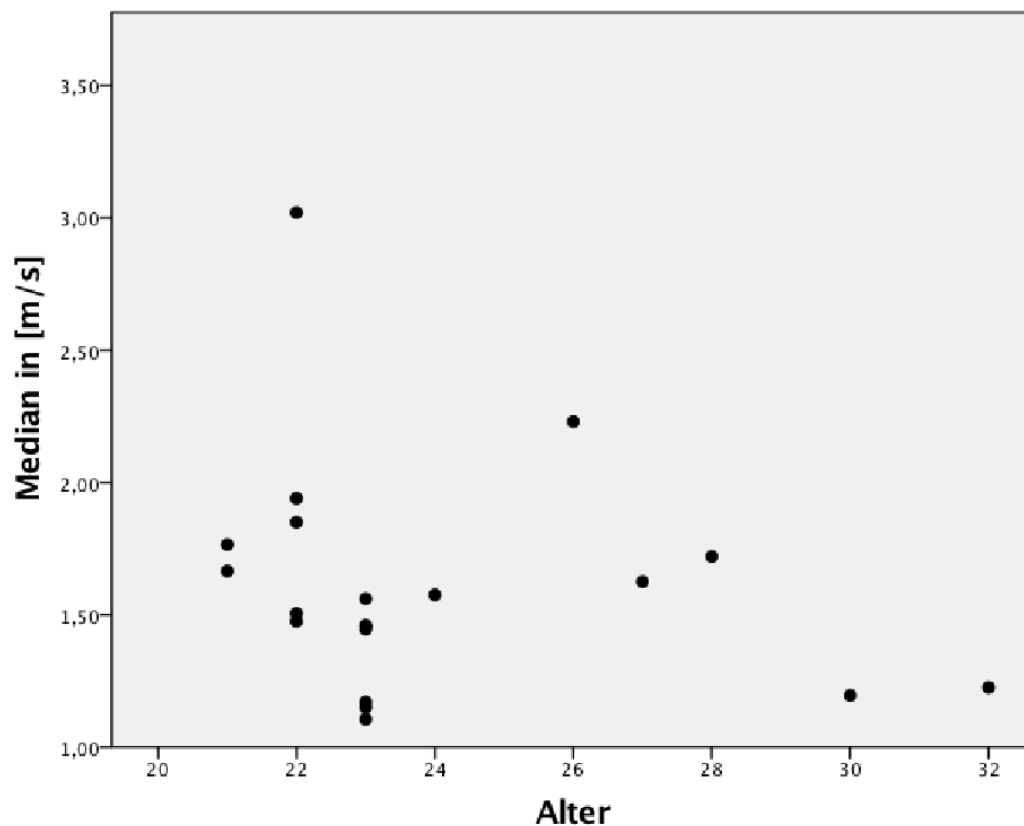


Abbildung 11: Abhängigkeit der Medianwerte der linken Niere vom Alter der Probanden (n = 20). Anmerkung: zwei Probanden sind 23 Jahre alt und weisen eine mediane Scherwellengeschwindigkeit im Parenchym der linken Niere von 1,46 m/s auf.

Wie in Abbildung 10 und Abbildung 11 zu erkennen, liegen die Medianwerte der Elastografiemessungen sehr variabel zum Alter der Probanden; ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht ermittelt werden. Die Spearman-Korrelation ergab auf der rechten Seite einen Korrelationskoeffizienten von -0,0168 (links: -0,342) und einen p-Wert von $p = 0,478$ (links: $p = 0,139$). Es ist auf beiden Seiten eine leichte Tendenz zu einer negativen Korrelation zu erkennen, die durch die p-Werte jedoch als nicht signifikant anzusehen ist.

6.1.2 Einfluss des Geschlechts

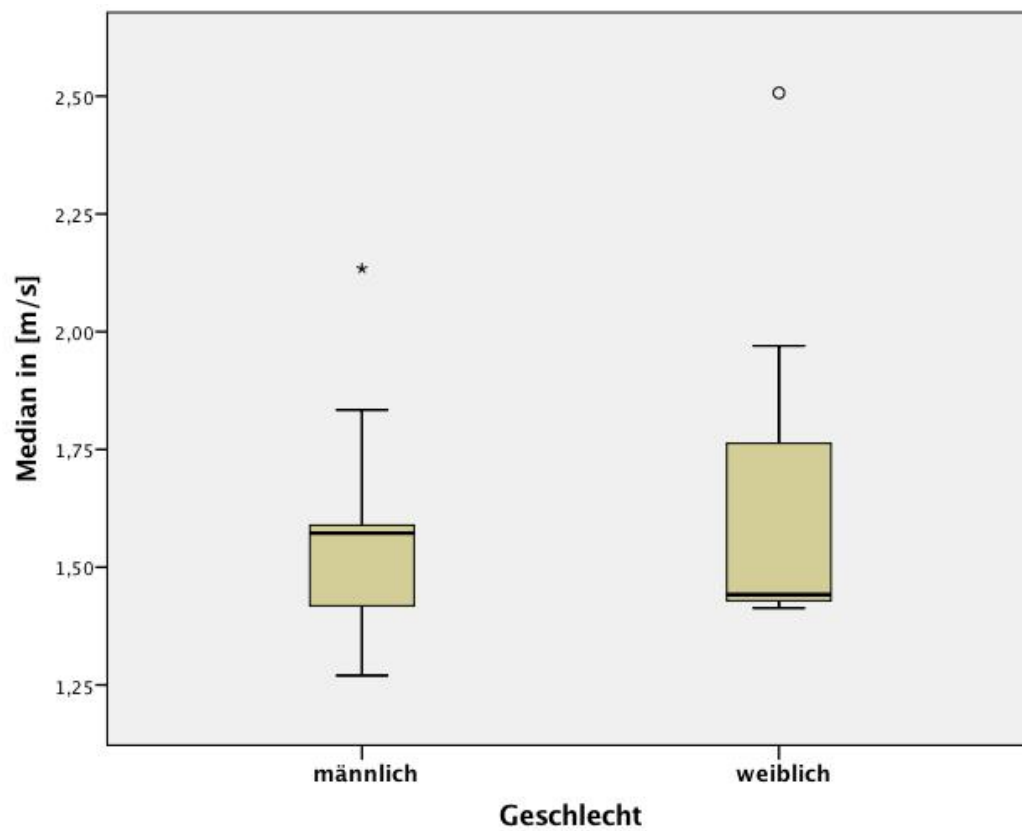


Abbildung 12: Boxplot der Medianwerte der rechten Niere (Messung im Längsschnitt auf Hilushöhe) in Abhängigkeit vom Geschlecht

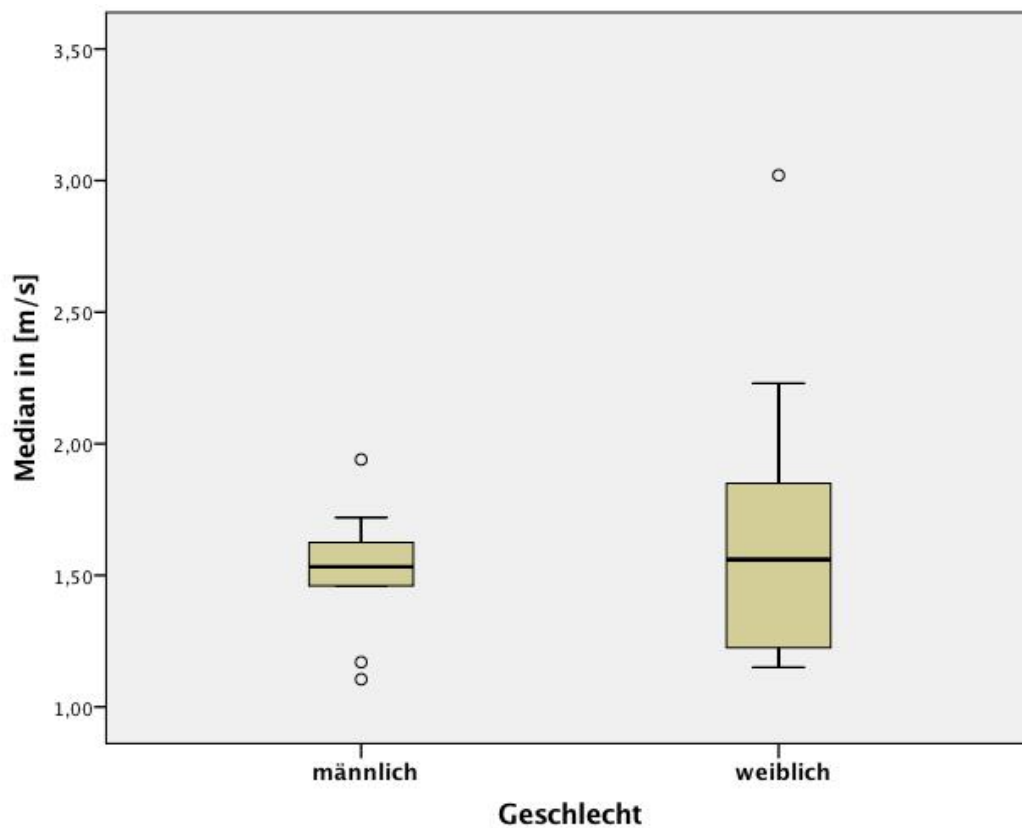


Abbildung 13: Boxplot der Medianwerte der linken Niere (Messung im Längsschnitt auf Hilushöhe) in Abhängigkeit vom Geschlecht

Wie in Abbildung 12 und Abbildung 13 zu erkennen, unterscheiden sich die Elastizitätswerte der rechten und linken Niere nicht geschlechtsabhängig voneinander. Berechnungen durch den Mann-Whitney-Test ergaben zudem, dass in der vorliegenden Studienpopulation zwischen Geschlecht und Elastizität des Nierengewebes kein signifikanter Zusammenhang bestand (rechte Niere: $p = 0,796$ und linke Niere: $p = 0,739$).

6.2 Ergebnisse der Messungen an Kindern mit Solitärniere und der gesunden Kontrollgruppe

6.2.1 Einfluss von Alter und Geschlecht

Zunächst wurde geprüft, ob Alter und Geschlecht der Probanden für die Gruppe der nierengesunden Patienten und der Patienten mit einer Solitärniere ähnlich sind. Die Altersverteilung in den beiden Gruppen war nicht homogen. Diese sind aber zu vernachlässigen, da das Alter keinen Einfluss auf die Messgröße hat (nachgewiesen durch eine Spearman- Korrelation, Korrelationskoeffizient = 0,122; $p = 0,452$). Es ist eine minimale Tendenz zu einer negativen Korrelation zu erkennen, die durch den p -Wert jedoch als nicht signifikant anzusehen ist.

Tabelle 6: T-Test zur Analyse der Altersverteilung beider Gruppen

T-Test				
	Anzahl	Mittelwert	SD	Standardfehler des Mittelwertes
Alter: gesunde Kinder	20	15,50	3,7767	0,8445
Solitärniere	20	12,95	3,3321	0,7451

Auch Unterschiede in der Geschlechterverteilung beider Gruppen bestehen, diese sind aber laut Chi-Quadrat- Test nicht signifikant ($p = 0,337$).

Tabelle 7: Kreuztabelle zur Übersicht der Geschlechterverteilung beider Gruppen

Kreuztabelle				
		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
gesunde Kinder	Anzahl	10	10	20
	%	50%	50,0%	100%
Solitärnieren	Anzahl	13	7	20
	%	65%	35%	100%
Gesamt	Anzahl	23	17	40
	%	57,5%	42,5%	100%

6.2.2 Vergleich der beiden Gruppen

Nachfolgend sind in Tabelle 8 tabellarisch die Medianwerte und Mittelwerte sowie Standardabweichungen gebildet aus den 10 Einzelmessungen der Patienten mit Solitärniere in Beziehung zur Genese aufgezeigt.

Tabelle 8: Übersicht über die Medianwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der 20 Patienten mit Solitärniere inklusive Diagnose, Median, Mittelwert und Standardabweichung über alle Patienten dieser Gruppe

Diagnose	Median [m/s]	Mittelwert [m/s]	SD
Solitärniere*	3,65	1,61	0,34
Solitärniere*	1,69	1,44	0,36
multizystische Nierendysplasie	0,99	2,39	0,38
multizystische Nierendysplasie	1,09	1,09	0,74
multizystische Nierendysplasie	2,73	2,07	0,78
multizystische Nierendysplasie	1,78	1,40	0,43
zystische Nierendegeneration	1,06	1,45	0,31
Nierenagenesie	1,39	1,35	0,44
Nierenagenesie	1,58	1,70	0,40
Nierenagenesie	1,37	2,66	1,29
Nierenagenesie	2,28	1,18	0,40
Nierenagenesie	1,07	2,52	1,83
Nierenagenesie	2,03	2,12	0,42
Nierenagenesie	1,22	3,44	0,87
Nierenagenesie	2,29	1,90	0,83
Nierenagenesie	2,23	1,14	0,35
Nierenagenesie	1,16	1,06	0,23
Nierenagenesie	1,71	1,46	0,67
Nierenagenesie	1,74	1,30	0,62
Z.n. Tumorenephrektomie	1,35	2,04	1,47

Mittelwert der Gruppe: 1,72

Median der Gruppe: 1,64

SD: 0,67

*komplette Rückbildung der kontralateralen dysplastischen Niere

Tabelle 9 zeigt die Medianwerte, Mittelwerte und die Standardabweichung des gesunden Kollektivs. In der Gruppe der Patienten mit Solitärniere war bei 5 von 20 Messungen bedingt durch die Größe der ROI neben dem Parenchym noch ein Teil des Kortex mit in die Messung eingeschlossen. In der gesunden Kontrollgruppe war dies bei von auch bei 5 von 20 Personen der Fall.

Tabelle 9: Übersicht über die Medianwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der gesunden Kontrollgruppe (n= 20)

Median [m/s]	Mittelwert [m/s]	SD
1,00	1,17	0,65
1,66	1,75	0,96
1,27	1,45	0,78
1,69	1,67	0,40
1,70	1,63	0,45
1,99	2,02	0,82
1,41	1,50	0,34
1,33	1,32	0,40
1,46	1,46	0,41
1,12	1,12	0,56
1,69	1,64	0,46
2,12	2,12	0,58
2,03	2,16	1,09
1,02	1,21	0,82
1,57	1,74	0,62
1,34	1,55	0,79
1,75	1,57	0,56
1,60	1,56	0,80
1,49	1,51	0,53
1,33	1,39	0,29

Mittelwert der Gruppe: 1,52 m/s

Median der Gruppe: 1,53 m/s

SD: 0,31 m/s

Die Werte für die Scherwellenelastografie bei den Kindern mit Solitärniere sind nicht signifikant höher als die der Kinder mit zwei gesunden Nieren. Eine deutlich höhere Tendenz der Werte lässt sich aber im Mittelwert und auch im Median erkennen. Außerdem lässt sich in einem Boxplot Diagramm (Abbildung 14) die deutlich stärkere Streuung der Elastografiewerte bei den Kindern mit Solitärniere erkennen. Die Werte der gesunden Kinder sind nahezu „perfekt“ verteilt. Belegt wird diese größere

Streuung auch durch die Interquartilsabstände. Für die gesunden Nieren beträgt dieser 0,368 und für die Solitärnieren 1.

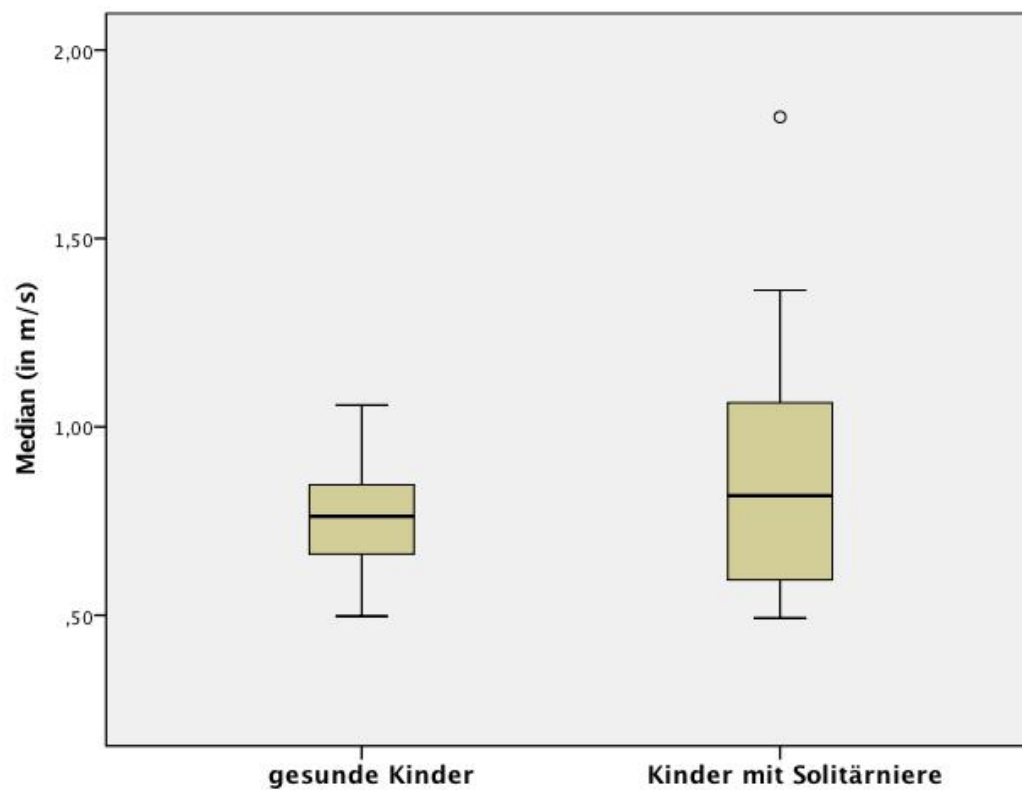


Abbildung 14: Boxplot: Abhängigkeit der Median – Werte der Scherwellenelastografie in den beiden Patientengruppen

6.2.3 Einfluss der Parenchymdicke auf die Elastizität

Nachfolgend erfolgte eine Korrelation der Mediane der Elastizitätsmessungen mittels ARFI-Imaging zu den Parametern der Parenchymdicke bei Patienten ohne Nierenpathologie zu den Werten bei Patienten mit Solitärniere.

Tabelle 10: Gruppenstatistiken

	Anzahl	Mittelwert [mm]	SD	Standardfehler des Mittelwertes
Parenchymdicke gesunde Nieren	20	16,45	2,012	0,450
Solitärnieren	20	18,50	3,441	0,769

Tabelle 11: Ergebnis des T-Tests

T-Test für die Mittelwertgleichheit				
T	Anzahl der Freiheitsgrade	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
-2,3	30,635	0,028	-2,05	0,891

Die Parenchymdicke der Patienten mit gesunden Nieren (Mittelwert = 16,45 mm, SD = 2,012 mm, n = 20) ist signifikant schmaler als das Parenchym bei den kompensatorisch hypertrophierten Solitärnieren (Mittelwert = 18,50 mm, SD = 3,441 mm, n = 20). Die Teststatistik beträgt $t = -2,3$ und der zugehörige Signifikanzwert $p = 0,028$. Damit ist der Unterschied signifikant: Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich [$t(30,635) = -2,300$, $p = 0,028$] ebenfalls signifikant.

Es besteht eine signifikant ($p = 0,006$) positive Korrelation zwischen den Medianwerten der Scherwellengeschwindigkeit und der Parenchymdicke bei beiden untersuchten Gruppen. Das positive Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten (0,428) lässt erkennen, dass ein höherer Medianwert der Scherwellengeschwindigkeit in m/s mit einem höheren Wert der Parenchymdicke in mm einhergeht.

Tabelle 12: Korrelation nach Spearman

Korrelationen		Median [m/s]	Parenchymdicke [mm]
Median [m/s]	Korrelationskoeffizient	1	0,428
	Sig. (2-seitig)		0,006
	Anzahl	40	40
Parenchymdicke [mm]	Korrelationskoeffizient	0,428	1
	Sig. (2-seitig)	0,006	
	Anzahl	40	40

Der Korrelationskoeffizient r nach Spearman ist ein Maß für die Effektstärke. Zur Bestimmung, wie groß der gefundene Zusammenhang ist, kann die Einteilung von Cohen (1992) herangezogen werden:

$r = 0,10$ entspricht einem schwachen Effekt

$r = 0,30$ entspricht einem mittleren Effekt

$r = 0,50$ entspricht einem starken Effekt.

Damit entspricht der hier errechnete Korrelationskoeffizient von 0,43 einem mittleren Effekt.

6.2.4 Einfluss der Organlänge auf die Elastizität

Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt die Werte der Organlänge für die beiden untersuchten Gruppen auf. Offensichtlich sind die Solitärnieren länger als die Nieren bei Patienten ohne Solitärnieren.

Tabelle 13: Gruppenstatistiken

		Anzahl	Mittelwert [mm]	SD	Standardfehler des Mittelwertes
Länge	gesunde Niere	20	102,70	12,201	2,728
	Solitärnieren	20	115,75	13,428	3,003

Tabelle 14: Ergebnis des T-Tests

T-Test für die Mittelwertgleichheit				
T	Anzahl der Freiheitsgrade	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
-3,217	38	0,003	-13,05	4,057

Die Länge der gesunden Nieren (Mittelwert = 102,70 mm, SD = 12,2 mm, n = 20) ist signifikant kürzer als die Länge der Solitärnieren (Mittelwert = 115,8 mm, SD = 13,4 mm, n = 20). Die Teststatistik beträgt $t = -3,217$ und der zugehörige Signifikanzwert $p = 0,003$. Damit ist der Unterschied signifikant: Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander [$t(38) = -3,217$, $p = 0,003$].

Tabelle 15: Korrelation nach Spearman

Korrelationen			
		Median [m/s]	Länge [mm]
Median [m/s]	Korrelationskoeffizient	1	0,261
	Sig. (2-seitig)		0,103
	Anzahl	40	40
Länge [mm]	Korrelationskoeffizient	0,261	1
	Sig. (2-seitig)	0,103	
	Anzahl	40	40

Es besteht keine signifikante ($p = 0,103$) Korrelation zwischen Medianwerten der Scherwellengeschwindigkeit und der Länge der Nieren. Es kann nur eine Tendenz zu einer positiven Korrelation erkannt werden. Das positive Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten (0,261) lässt erkennen, dass ein höherer Medianwert der Scherwellengeschwindigkeit in m/s mit einem tendenziell höheren Wert der Nierenlänge in mm einhergeht.

6.2.5 Einfluss des Organdurchmessers auf die Elastizität

Die Tabelle 16 weist die Parameter des Durchmessers der Nieren für die Patienten mit solitärer Niere und für Patienten ohne Nierenpathologie auf.

Tabelle 16: Gruppenstatistiken

		Anzahl	Mittelwert [mm]	SD	Standardfehler des Mittelwertes
Durchmesser	gesunde Niere	20	42,90	5,711	1,28
	Solitärnieren	20	49,45	7,817	1,748

Tabelle 17: Ergebnis des T-Tests

T-Test für die Mittelwertgleichheit				
T	Anzahl der Freiheitsgrade	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
-3,026	38	0,004	-6,55	2,165

Der Durchmesser der Niere bei Patienten mit zwei Nieren (Mittelwert = 42,90 mm, SD = 5,71 mm, n = 20) ist signifikant geringer als der Durchmesser der Solitärnieren (Mittelwert = 49,45 mm, SD = 7,817 mm, n = 20). Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander [$t(38) = -3,026$, $p = 0,004$].

Tabelle 18: Korrelation nach Spearman

Korrelationen			
		Median [m/s]	Dicke [mm]
Median [m/s]	Korrelationskoeffizient	1	0,372
	Sig. (2-seitig)		0,018
	Anzahl	40	40
Durchmesser [mm]	Korrelationskoeffizient	0,372	1
	Sig. (2-seitig)	0,018	
	Anzahl	40	40

Es besteht eine signifikant ($p = 0,018$) positive Korrelation zwischen den Medianwerten der Scherwellengeschwindigkeit und dem Durchmesser der Nieren. Das positive Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten (0,37) lässt erkennen, dass ein höherer Medianwert der Scherwellengeschwindigkeit in m/s mit einem höheren Wert des Durchmessers der Niere in mm einhergeht. Der hier errechnete Korrelationskoeffizient von 0,37 entspricht einem mittleren Effekt nach Cohen und ist nicht signifikant.

6.2.6. Korrelation der Scherwellengeschwindigkeit mit Laborparametern

Für alle Kinder mit Solitärnieren wurden retrospektiv die Laborparameter Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) und die GFR nach (ml/min/1,73m²) erhoben. Diese sind in Tabelle 19 dargestellt. Das Labor gibt für diese Parameter folgende Referenzbereiche an: Kreatinin: 35 - 62 $\mu\text{mol/l}$ und GFR nach Schwartz: 90 - 140 ml/min/1,73m². Aufgrund der retrospektiven Analyse der Laborwerte lagen weitere interessante Parameter (z.B. Cystatin C, Protein im Urin/Kreatinin usw.) nicht vollständig vor und konnten daher in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 19: Übersicht über alle Patienten mit Solitärnieren (Diagnose, Median der Scherwellengeschwindigkeit, Kreatinin und GFR nach Schwartz)

Diagnose	Median [m/s]	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	GFR n. Schwartz (ml/min/1,73m²)
Solitärnieren*	3,65	80	150
Solitärnieren*	1,69	53	146
multizystische Nierendysplasie	0,99	62	102
multizystische Nierendysplasie	1,09	53	133
multizystische Nierendysplasie	2,73	53	138
multizystische Nierendysplasie	1,78	88	129
zystische Nierendegeneration	1,06	80	101
Nierenagenesie	1,39	51	124
Nierenagenesie	1,58	53	178
Nierenagenesie	1,37	53	168
Nierenagenesie	2,28	44	133
Nierenagenesie	1,07	80	145
Nierenagenesie	2,03	88	123
Nierenagenesie	1,22	35	181
Nierenagenesie	2,29	71	119
Nierenagenesie	2,23	62	131
Nierenagenesie	1,16	44	162
Nierenagenesie	1,71	35	156
Nierenagenesie	1,74	71	155
Z.n. Tumorenephrektomie	1,35	62	119

*komplette Rückbildung der kontralateralen dysplastischen Niere

Im Anschluss wurde eine Korrelation nach Spearman durchgeführt, um einen möglichen Einfluss von Serumkreatinin oder glomerulärer Filtrationsrate (GFR) auf

die Scherwellengeschwindigkeit aufzudecken. Tabelle 20 und Tabelle 21 zeigen die Ergebnisse dieser Korrelation.

Tabelle 20: Korrelation nach Spearman

Korrelationen		Median [m/s]	Kreatinin [μmol/l]
Median [m/s]	Korrelation nach Pearson	1	0,216
	Signifikanz (2-seitig)		0,361
	Anzahl	20	20
Kreatinin [μmol/l]	Korrelation nach Pearson	0,216	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,361	
	Anzahl	20	20

Es besteht keine signifikante ($p = 0,361$) Korrelation zwischen den Medianwerten der Scherwellengeschwindigkeit und dem Serumkreatinin ($\mu\text{mol/l}$) der Patienten mit Solitärniere. Allerdings fällt eine Tendenz zu einer positiven Korrelation auf. Das positive Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten (0,261) lässt erkennen, dass ein höherer Medianwert der Scherwellengeschwindigkeit in m/s mit einem tendenziell höheren Wert des Serumkreatinins ($\mu\text{mol/l}$) einhergeht.

Tabelle 21: Korrelation nach Spearman

Korrelationen		Median [m/s]	GFR n. Schwartz [ml/min/1,73m ²]
Median [m/s]	Korrelation nach Pearson	1	0,037
	Signifikanz (2-seitig)		0,878
	Anzahl	20	20
GFR n. Schwartz [ml/min/1,73m ²]	Korrelation nach Pearson	0,037	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,878	
	Anzahl	20	20

Es besteht keine signifikante ($p = 0,878$) Korrelation zwischen den Medianwerten der Scherwellengeschwindigkeit und der GFR nach Schwartz (ml/min/1,73m²) der Patienten mit Solitärniere.

6.3 Fallzahlplanung für Folgestudien

Die vorliegende Untersuchung weist als Limitation eine sowohl für die Gruppe der Patienten mit Solitärniere als auch für die Gruppe der Kontrollen geringen Stichprobenumfang auf. Die hier vorliegende Studie konnte zwar eine Tendenz zu höheren Scherwellengeschwindigkeiten bei Kindern mit Solitärniere finden, diese war jedoch statistisch nicht signifikant. Eine Verifizierung mit entsprechend größeren Fallzahlen wäre sinnvoll, um die Ergebnisse zu verifizieren. So wurde im Anschluss eine Fallzahlplanung durchgeführt um darzustellen, wie groß die Patientenkollektive für folgende Studien sein müssen. Das Programm PASS 2008 kann eine Fallzahlplanung durchführen. Damit wird berechnet, wie viele Patienten eine Studie einschließen müsste, um die Nullhypothese zu widerlegen, dass die Scherwellengeschwindigkeit von gesunden Nieren derer von Solitärnieren gleicht. Das Programm verwendet die Mittelwerte beider Gruppen, gebildet aus den medianen Scherwellengeschwindigkeiten der einzelnen Patienten.

Tabelle 22: Fallzahlplanung

Power	N1	N2	Mittelwert Gruppe 1	Mittelwert Gruppe 2	SD 1	SD 2
0.90	157	157	1,5	1,7	0,3	0,7

Wie in Tabelle 22 zu erkennen, benötigt eine Studie, die mit 90%iger Sicherheit (Power) einen Mittelwertunterschied zwischen Gruppe 1 (gesunde Nieren, Mittelwert von 1,5 m/s, SD 0,3 m/s) und Gruppe 2 (Solitärnieren, Mittelwert 1,7 m/s, SD 0,7 m/s) feststellen soll, 157 Patienten je Gruppe (N1 und N2).

7 Diskussion

7.1 Heterogenität der bisherigen Publikationen zur ARFI-Messung der Nieren

Die bisher veröffentlichten Publikationen zu Elastografie Messungen an der kindlichen Niere sind sehr heterogen und liefern teilweise widersprüchliche Ergebnisse.

Es gibt unterschiedliche Ultraschallgeräte, mit denen eine Scherwellenelastografie durchgeführt werden kann. Aus der Leberelastografie ist bekannt, dass die verwendete Gerätetechnologie einen erheblichen Einfluss auf das Resultat der Scherwellenelastografie hat (Piscaglia et al. 2017). In den bisher veröffentlichten Studien zur kindlichen Niere wurde das Siemens S2000 eingesetzt (Bruno et al. 2016b, Göya et al. 2015, Sohn et al. 2014, Bruno et al. 2013, Lee et al. 2013, Habibi et al. 2017). In dieser Studie wurde das Philips iU22 Ultraschallgerät mit einer C 5-1 MHz-Konvexsonde für die ARFI-Messungen verwendet. Diese Modalität wurde bereits erfolgreich in der Leberelastografie bei Kindern und Jugendlichen verwendet (Fiege 2016, Günther 2016).

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die bisher publizierten Referenzwerte der Ultraschallelastografie für gesunde kindliche Nieren. Die untersuchten Kollektive weisen eine große Spannweite in ihrer Größe auf, das größte Kollektiv umfasste 202 Kinder, das kleinste nur 16. Insgesamt haben die bisher veröffentlichten Referenzwerte für gesunde kindliche Nieren eine hohe Spannweite von 1,80 m/s bis 3,13 m/s.

Tabelle 23: Übersicht der Scherwellengeschwindigkeit gesunder kindlicher Nieren in bisherigen Studien

Autoren	Scherwellengeschwindigkeit einer gesunden Niere [m/s]		Anzahl und Alter der Patienten
	rechts	links	
(Bruno et al. 2013)	3,13 ± 0,09		16 (9-16 Jahre)
(Göya et al. 2015)	2,39 ± 0,22	2,37 ± 0,25	108 (1-16 Jahre)
(Habibi et al. 2017)	2,82 (2,51-3,07)		16 (keine Angabe)
(Lee et al. 2013)	2,19 ± 0,03	2,33 ± 0,03	202 (8,1 ± 4,7 Jahre)
(Sohn et al. 2014)	1,75 (0,96-2,59)		19 (1 – 23 Monate)

Die große Heterogenität der erhobenen Studienergebnisse beruht auch darauf, dass bislang kein standardisierter Untersuchungsablauf für die Scherwellenelastografie der Niere existiert. Wie in Tabelle 24 dargestellt, unterscheiden sich die Anzahl der Messorte, die Messungen pro Messort und auch das in die ROI eingeschlossene Gewebe. Es besteht keine Einigkeit darüber, ob die Kinder während der Untersuchung die Luft anhalten sollten oder frei weiteratmen dürfen. Auch die Lage der Patienten variiert zwischen Rückenlage und seitlicher Lagerung. Der manuell auf den Schallkopf ausgeübte Druck wird nicht in jeder Studie quantifiziert.

Tabelle 24: Übersicht über die Untersuchungsmethoden

	(Bruno et al. 2013)	(Göya et al. 2015)	(Habibi et al. 2017)	(Lee et al. 2013)	(Sohn et al. 2014)
Atmen anhalten	ja	ja	flache Atmung	ja	nein
Messungen pro Messort	3	5	3	2-3	3
Anzahl der Messorte	3	3	3	1	1
Position des Patienten	Rückenlage	Seitliche Decubitus Position	Seitliche Decubitus Position	Rückenlage	Keine Information
Eingeschlossenes Gewebe	Kortex	Kortex	Kortex	Kortex + Medulla	Kortex + Medulla
Druck auf den Schallkopf	Keine Information	Keine Information	Minimal nötiger Druck	Minimal nötiger Druck	Minimal nötiger Druck

Bei der Niere handelt es sich um ein komplex aufgebautes Organ. Das Parenchym ist nicht so homogen wie das anderer Organe wie z.B. der Leber, an der bislang die meisten Studien zur ARFI-Imaging-Methode erfolgten. Makroskopisch gliedert sich das Nierenparenchym in die Rinde (Kortex) und das Nierenmark (Medulla). Die Nierenrinde enthält die Glomeruli und Nierengefäße, im Mark befinden sich hauptsächlich Tubuli und Sammelrohre. Da diese Strukturen die Niere stark anisotrop machen, wird die Entstehung und die Verbreitung der für die Elastografie essentiellen Scherwellen beeinflusst (Bruno et al. 2013).

Anisotropie ist ein charakteristisches Merkmal für biologisches Gewebe. Künstliche Materialien weisen in alle Richtungen gleiche elastische Eigenschaften auf (Lorenzen et al. 2003). In biologischen Geweben ist es von Bedeutung, ob senkrecht oder parallel zur Ausrichtung der Fasern gemessen wird. So wurde beispielsweise schon in Muskeln nachgewiesen, dass sich die Scherwellen mit höherer Geschwindigkeit ausbreiteten, wenn sie sich parallel und nicht senkrecht zu anatomischen Strukturen bewegen (Gennisson et al. 2010). In der Niere ist eine deutliche Anisotropie im

Nierenmark zu finden. Weniger ausgeprägt ist dies in der Nierenrinde, da diese zum größten Teil aus Glomeruli und zusammengerollten Tubuli besteht, welche eher eine kugelige Form aufweisen. Im Nierenmark hat die Bewegungsrichtung der Scherwellen einen Einfluss auf ihre Geschwindigkeit. Wenn ein Ultraschallimpuls parallel zu einem Nierensegment ausgesandt wird, werden Scherwellen generiert, die sich senkrecht zu den Strukturen des Nierenmarks bewegen. Diese Strukturen (z.B. Henle Schleifen und Vasa recta) entschleunigen die Scherwelle, sodass niedrigere Werte für die gemessene Scherwellengeschwindigkeit resultieren. Wenn nun aber der Ultraschallimpuls senkrecht zu den Strukturen des Nierenmarks gegeben wird, bewegen sich die Scherwellen parallel zu diesen Strukturen und werden weniger ausgebremst. Es resultieren höhere Scherwellengeschwindigkeiten (Bruno et al. 2016a). Bruno et al. beschreiben Messungen an einer Niere mit einer Scherwellengeschwindigkeit von 2,52 m/s für Scherwellen die sich senkrecht zu den Strukturen des Nierenmarks bewegen im Gegensatz zu parallel zu diesen Strukturen laufenden Scherwellen (3,99 m/s) (Bruno et al. 2016a).

Es ist demnach relevant, in welchem Bereich der Untersucher seine ROI platziert, da die Ergebnisse durch die Bewegungsrichtung der Scherwellen beeinflusst werden. Eine vollständige Platzierung der ROI im Kortex der Niere würde die Einflüsse der Anisotropie zumindest im zentralen Bereich in Hilushöhe umgehen, wenngleich an den Polen aufgrund des kegelförmigen Charakters auch Kortex gewisse Varianz in der Anisotropie herrscht. Wie in Tabelle 24 dargestellt, haben die Autoren Lee et al. und Sohn et al. sowohl den Kortex als auch die Medulla der Niere in ihre Messungen mit einbezogen (Lee et al. 2013, Sohn et al. 2014).

Das in dieser Studie verwendete Philips iU22 bietet für die Scherwellenelastografie eine ROI mit der Größe 6 mm x 7,5 mm x 12 mm, dargestellt in Abbildung 15. Diese ROI ist frei im Sichtfeld zu verschieben, jedoch in der Größe nicht veränderbar. Dies stellte die Untersucher dieser Studie zum Teil vor eine Herausforderung, da zur korrekten Messung die ROI möglichst nur im Kortex der Niere platziert werden sollte. Bei kleinen Kindern ist diese ROI demzufolge meist größer als der Kortex, sodass ein Teil der Medulla und sogar möglicherweise des pelvinen Fettgewebes mit in die Messung eingeschlossen werden musste.

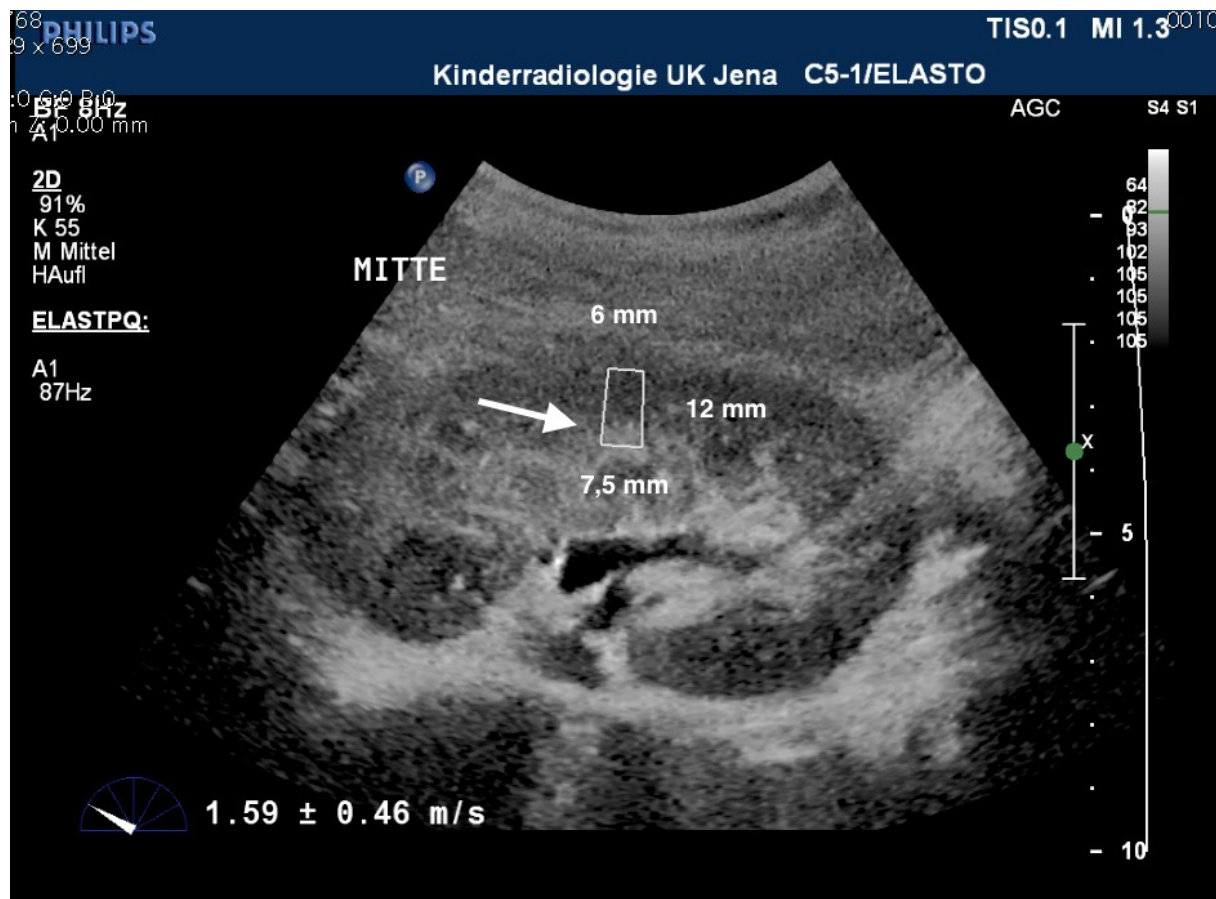


Abbildung 15: Platzierung der ROI für eine ARFI Messung. Die Größe der ROI (6 mm x 7,5 mm x 12 mm) ist dargestellt. Zudem ist zu erkennen (Pfeil), dass nicht nur der Kortex, sondern auch ein Teil der Medulla in die ROI eingeschlossen wurde.

7.1.2 Vorschläge für ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll

Im Rahmen dieser Studie wurde aufgrund der uneinheitlichen Referenzwerte für die gesunde Niere in der Literatur zunächst ein geeigneter Messort für die Durchführung der Scherwellenelastografie der Niere evaluiert. Hierfür wurden die gesunden Probanden in Bauchlage untersucht, ihre Niere von dorsal geschallt und die Elastografiemessungen durchgeführt. Wir hielten den dorsalen Zugangsweg für die sinnvollste Variante, da die maximale Tiefe, in der eine Scherwellenelastografie erfolgreich durchgeführt werden kann, 8 cm beträgt (Bota et al. 2015a). Je nach körperlicher Konstitution könnten bei subcostalem oder intercostalem Ultraschall in Rückenlage zwischen dem Schallkopf und dem Nierengewebe ein Abstand von mehr als 8 cm entstehen, sodass eine Elastografie der Niere dann nicht mehr möglich ist.

An jeder Niere der Probanden wurden 6 Messorte untersucht. Sowohl im Längs- als auch im Querschnitt wurden Messungen am oberen und unteren Pol der Niere, sowie in der Hilusregion durchgeführt. Aus der statistischen Auswertung ergab sich die Hilusregion im Längsschnitt als der Messort mit den geringsten Schwankungen, sodass dieser Messort für nachfolgende Untersuchungen zur Elastographie am iU22 Philips mit dem C5-1 MHz-Schallkopf empfohlen wird.

In dieser Studie wurden - anders als in der bisher veröffentlichten Literatur (siehe Tabelle 24) 10 Einzelmessungen pro Messort durchgeführt, wie für das Philipps iU22 vorgesehen (Barr et al. 2015). Aus diesen Messwerten der Scherwellengeschwindigkeit in m/s wurde dann nach der Empfehlung von Karlas et al. der Median gebildet, um stark abweichende Werte herauszufiltern (Karlas et al. 2011).

Außerdem wurden die Patienten gebeten, während der ARFI-Messung die Luft anzuhalten. Dies hatte zum einen den Nutzen, dass die ROI sicherer im Parenchym des Kortex und möglichst unter Aussparung der Medulla platziert werden konnte. Da die Niere atemverschieblich ist, gelingt die exakte Platzierung unter freier Atmung schwer. Zum anderen misst das Gerät bei entsprechenden Bewegungsartefakten nicht. Es wird dann eine Scherwellengeschwindigkeit von $c = 0$ m/s ausgegeben. Dies hat eine Wiederholung der Messung zur Folge.

Es sollte auch darauf geachtet werden, dass die Achse der ROI so parallel wie möglich zur Achse der Markpyramiden verläuft, um die Anisotropie so gut wie möglich zu umgehen (Bruno et al. 2013). Diesem Anspruch wird die Platzierung der ROI in der Hilusregion in Längsorientierung am ehesten gerecht, wie die vorliegende Studie gut zeigen konnte. In dieser Lokalisation wurden die am meisten reliablen Ergebnisse der ARFI-Messungen erreicht.

Wie bereits von Lee et al. und Sohn et al. beschrieben, wurde auch in dieser Studie der manuelle Druck auf den Schallkopf so gering wie möglich gehalten. Es wurde lediglich so viel Druck ausgeübt, wie für ein herkömmliches B-Bild nötig ist, um eine bedeutsame Vorbelastung auf das Gewebe auszuschließen (Lee et al. 2013, Sohn et al. 2014). Eine Studie aus dem Jahr 2012 zeigte in Nierentransplantaten, dass schon kleinere Änderungen im Druck auf den Schallkopf einen Einfluss auf die

Scherwellengeschwindigkeiten haben. Die Autoren nutzten in dieser Studie eine mechanische Vorrichtung um den Druck, der auf dem Schallkopf lastet, zu objektivieren (Syversveen et al. 2012).

Zusammenfassung der Vorschläge für ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll:

- Bauchlage des Patienten, Unterpolsterung zum Ausgleich der Lendenlordose
- Orientierende Nativsonographie zur Beurteilung des Parenchyms (Echogenität, Mark-Rinden-Differenzierung) sowie fokaler Läsionen mit Dokumentation im Längs- und Querschnitt der Nieren
- Messort: im Längsschnitt mittig im Kortex der Hilusregion, möglichst unter Aussparung der Medulla
- Achse der ROI so parallel wie möglich zur Achse der Markpyramiden
- Atmung sistiert für die Messung in Atemmittellage
- Vor Auslösen der Messung warten, bis die Nierenbewegung zur Ruhe gekommen ist
- Auslösen der Aufnahme und Weiteratmen veranlassen
- Druck auf den Schallkopf nur so gering, wie für ein herkömmliches B-Bild notwendig
- 10 Einzelmessungen, aus denen der Median gebildet wird

7.2 Einfluss des Alters auf das Ergebnis der ARFI-Messung

Sowohl im ersten als auch im zweiten Teil dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang der ermittelten Scherwellengeschwindigkeit im Nierenparenchym zum Alter der Probanden und Patienten gefunden werden.

Die Probanden des ersten Teils waren im Alter von 21 bis 32 Jahren. Im zweiten Teil wurden konsekutiv erfasste Patienten der Ultraschallambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Jena im Alter von 7 bis 25 Jahren untersucht. In der Literatur gibt es zum Einfluss des Alters auf die Scherwellengeschwindigkeit unterschiedliche Angaben. Die Autoren Göya et al. untersuchten Kinder zwischen 1 und 17 Jahren und fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Scherwellengeschwindigkeit gesunder Nieren in Bezug auf das Alter der Kinder (Göya et al. 2015). Ebenso fanden Habibi et al. bei Kindern zwischen 6 und 12

Jahren keine Korrelation zwischen Alter und Scherwellengeschwindigkeit (Habibi et al. 2017).

Lee et al. ermittelten bei ihren 202 Patienten unter 18 Jahren (Durchschnittsalter von $8,1 \pm 4,7$ Jahre) eine signifikante Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Alter in den drei untersuchten Altersgruppen (Gruppe 1: <5 Jahren, Gruppe 2: 5-10 Jahre, Gruppe 3: >10 Jahre). Mit zunehmendem Alter nahmen auch die Scherwellengeschwindigkeiten etwas zu (Lee et al. 2013).

Das Volumen der Niere nimmt bekanntermaßen von der Geburt bis ins junge Erwachsenenalter beständig zu (Leung et al. 2007). Fraglich ist, ob die Steifigkeit des Organs sich während dieses Wachstums verändert. Auch die Autoren der bisherigen Veröffentlichungen haben hierzu keine Theorie. Dass in dieser Studie keine Abhängigkeit festgestellt wurde, könnte daran liegen, dass aufgrund des kleinen Patientenkollektivs mit großer Spannweite im Alter keine Altersgruppen mit ausreichender Aussagekraft geformt werden konnten. Möglicherweise kann eine Altersabhängigkeit erst sicher nach der Untersuchung von größeren Patientengruppen vorhergesagt werden.

7.3 Einfluss des Geschlechts auf das Ergebnis der ARFI-Messung

In dieser Studie bestanden bei den gesunden Probanden des ersten Teils keine signifikanten Unterschiede in der Scherwellengeschwindigkeit im Vergleich männlicher und weiblicher Probanden. Auch für die Patienten mit Solitärniere und die gesunde Kontrollgruppe konnte keine Korrelation von Geschlecht und Scherwellengeschwindigkeit festgestellt werden.

Es gibt bisher wenige Publikationen zur Abhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit vom Geschlecht bei pädiatrischen Patienten. Göya et al. sowie Habibi et al. fanden keinen signifikanten Unterschied der Scherwellengeschwindigkeiten zwischen männlichen und weiblichen Kindern und Jugendlichen (Göya et al. 2015, Habibi et al. 2017). Für erwachsene Patienten beobachteten Bota et al. eine Korrelation des Geschlechts mit der gemessenen Scherwellengeschwindigkeit. Frauen (2.70 ± 0.80 m/s) in den Altersgruppen 31-50 Jahre und 51-65 Jahre zeigten signifikant höhere Messwerte als Männer (2.22 ± 0.76 m/s) dieser Altersgruppen, die Autoren haben aber keine Erklärung für diesen Sachverhalt (Bota et al. 2015a). Auch Guo et al. konnten bei erwachsenen Frauen

($2,2 \pm 0,52$ m/s) signifikant höhere Messwerte der Elastografie als bei Männern ($2,06 \pm 0,48$ m/s) feststellen (Guo et al. 2013).

Möglicherweise spielt das Geschlecht bei Kindern und Jugendlichen für die Höhe der Scherwellengeschwindigkeit keine Rolle. In dieser Studie wurde ein kleines Patientenkollektiv mit großer Spannweite im Alter (Probanden 21-32 Jahre, Patienten 7-25 Jahre) untersucht. Da die Geschlechtsreife bei Kindern und Jugendlichen auch in Zusammenhang mit dem Alter steht (Pubertät), konnten eventuell die Unterschiede nicht herausgearbeitet werden. Es bedarf größer angelegter Studien mit einem ausreichenden Patientenkollektiv in allen Altersgruppen, um zu evaluieren, ob auch in der Kinderheilkunde für weibliche und männliche Patienten eigene Referenzwerte auch in Abhängigkeit vom Alter festgelegt werden sollten.

7.4 Scherwellengeschwindigkeit in Solitärnieren

In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Scherwellengeschwindigkeit in m/s im Nierenparenchym zwischen den Kindern mit Solitärnieren und den Nieren gesunder Kontrollkinder gezeigt werden. Eine Tendenz zu höheren Scherwellengeschwindigkeiten bei Kindern mit Solitärnieren war jedoch zu erkennen. Eine erhöhte Scherwellengeschwindigkeit lässt sich als steiferes Gewebe interpretieren. Im Rahmen der Hyperfiltrationshypothese von Brenner et al. lässt sich diese Beobachtung durch den Einfluss von Hyperperfusion und Hypertrophie der verbleibenden Nephronen und dem hämodynamischen Stress des verbleibenden Gewebes bei einer Einzelniere erklären (Brenner et al. 1996). Diesem Pathomechanismus der übernormal vermehrten Beanspruchung der Nephronen der Einzelniere kann eine Glomerulosklerose folgen, welche die Steifigkeit der Nieren erhöhen kann und folglich mit höheren Werten in der Scherwellengeschwindigkeit einhergeht. Die Tendenz zu höheren Werten in der Scherwellenelastografie bei Kindern mit Solitärnieren könnten also potentiell als Hinweis auf Parenchymveränderungen im Rahmen der Organhypertrophie gewertet werden. Entsprechende Langzeitstudien über das Jugendalter hinaus wären durchaus sinnvoll, um somit die Elastografie als einen Surrogatmarker für eine drohende Funktionseinschränkung der Einzelniere zu evaluieren.

Die Solitärnieren in dieser Studie wiesen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ein signifikant dickeres Parenchym auf und waren auch insgesamt signifikant länger und dicker als gesündere Nieren. Zudem besteht sowohl bei den Einzelnieren als auch bei den gesunden Kontrollen eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe der Scherwellengeschwindigkeit und der Parenchymdicke bzw. der Dicke der gesamten Niere.

Es gibt bisher keine Studien zur Scherwellenelastografie bei Kindern mit Solitärnieren. Allerdings existieren einige aktuelle Studien, die ein ernstzunehmendes Risiko für Langzeitschäden bei Kindern mit Solitärnieren postulieren (Mavinkurve-Groothuis et al. 2016, Westland et al. 2013b, Westland et al. 2013a, Westland et al. 2011).

Westerland et al. zeigten beispielsweise in ihrer KIMONO (Kidney of Monofunctional Origin) Studie an einer großen Gruppe von über 400 Patienten, dass eines von drei Kindern mit einer angeborenen oder erworbenen Solitärnieren schon während der Kindheit Zeichen von chronischen Nierenschäden aufwies. Als Zeichen chronischer Nierenschäden werteten die Autoren Hypertonie, Proteinurie und/oder Nutzen von nephroprotektiven Medikamenten (Westland et al. 2013a).

Zudem beschreiben Flögelová et al. bei Kindern mit einseitiger Nierenagenesie, kontralateraler multizystischer Nierendysplasie oder kontralateraler Nierenhypoplasie ein signifikant dickeres Nierenparenchym und schlagen vor, dies als Verlaufsparemeter zur Beurteilung der kompensatorischen Hypertrophie und der Nierenfunktion zu nutzen (Flogelova et al. 2014). Die hier vorliegende Studie kann diese Ergebnisse bestätigen. Da in unserer Studie das dickere Nierenparenchym auch mit einer erhöhten Scherwellengeschwindigkeit einhergeht, sollte in größer angelegten Studien untersucht werden, ob die Scherwellengeschwindigkeit ein geeigneter Verlaufsparemeter für die Langzeitüberwachung dieser Patienten sein kann und eventuell erforderliche Nierenbiopsien bezüglich ihres Zeitpunktes triggern kann.

Abschließend wurde ein Zusammenhang der Scherwellengeschwindigkeit mit den erfassten Laborparametern Kreatinin und der GFR nach Schwartz geprüft. Es bestand keine Korrelation der Laborparameter zur erhobenen

Scherwellengeschwindigkeit. In einer künftigen Studie sollen prospektiv weitere sensible Parameter für eine Hyperfiltration wie Protein, Albumin, IgG und α 1-Mikroglobulin im Urin/ Kreatinin sowie Cystatin C bestimmt werden, um potentielle Zusammenhänge mit der Scherwellengeschwindigkeit zu ermitteln. Auch die Autoren der großen KIMONO (Kidney of Monofunctional Origin) Studie benannten die Proteinurie als ein Zeichen chronischer Nierenschädigung im Kindesalter und empfehlen eine regelmäßige Kontrolle (Westland et al. 2011, Westland et al. 2013a).

7.5 Limitationen

Es gibt verschiedene Faktoren, die durch das Design dieser Studie die Messergebnisse beeinflusst haben könnten. Zudem gab es auch technische Details, die den Untersucher einschränken und so auch Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben könnten.

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie ist die beschränkte Größe des Probanden- und Patientenkollektivs. Im ersten Teil wurden 10 männliche und 10 weibliche Probanden, im zweiten Teil 20 Nierengesunde und 20 Patienten mit einer Einzelniere einer Elastografiemessung unterzogen. Die meisten Studien zur Elastografie an der kindlichen Niere haben bisher wenige Patienten untersucht. Bruno et al. untersuchten in ihrer Studie 28 Kinder mit vesicoureteralem Reflux und 16 gesunde Kontrollen, in einer anderen Studie wurden insgesamt 29 Kinder eingeschlossen (Bruno et al. 2016b, Bruno et al. 2013). Sohn et al. untersuchten insgesamt 51 Kinder (Sohn et al. 2014) in ihrer Studie zum Einfluss einer Harntraktdilatation auf die Scherwellengeschwindigkeit. Etwas größer angelegte Studien führten die Autoren Göya et al. mit 108 Kindern sowie Lee et al. mit 202 Kindern durch (Göya et al. 2015, Lee et al. 2013). Um valide alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für die Scherwellenelastografie der kindlichen Niere zu etablieren, müssten noch größere gegebenenfalls multizentrale Studien angelegt werden.

Auch der Einfluss verschiedener angeborener Fehlbildungen der Niere und Harnwege (CAKUT) auf die Elastizität der Niere sollte mit multizentrischen Studien in großem Umfang untersucht werden, da diese Erkrankungen im Kindesalter selten

sind. Wie die Fallzahlplanung in Kapitel 6.3 zeigte, wären im Falle der Solitärniere pro Gruppe die Daten von mindestens 157 Patienten notwendig, um mit einer 90%igen Sicherheit einen signifikanten Unterschied der Scherwellengeschwindigkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu finden. Ein solcher Stichprobenumfang von Patienten mit Einzelniere wäre aber nur durch eine geeignete Multicenter-Studie generierbar. Für eine solche Multicenter-Studie wäre essentiell, dass die Untersucher sich an einer standardisierten Untersuchungstechnik orientieren und die ARFI-Messungen mit möglichst identischen Ultraschallgeräten und -sonden durchgeführt werden.

Bruno et al. und Habibi et al. untersuchten in ihren Studien die Kinder direkt nach Miktion (Bruno et al. 2013, Habibi et al. 2017). In den anderen Studien sind diesbezüglich keine Informationen zu finden, obwohl der entsprechende Druck in Abhängigkeit von Harnblasenfüllung und Urinproduktion sicherlich einen Einfluss auf die Scherwellenelastografie hat. Es gibt eine experimentelle Studie, die zeigen konnte, dass die Elastizität der Niere proportional zum Harndruck ist und auch durch Ligation der zu- und abführenden Gefäße verändert werden kann (Gennisson et al. 2012). In unserer Studie wurde weder die exakte Trinkmenge noch die letzte Miktion erfragt. Demzufolge kann über den Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse lediglich spekuliert werden.

Eine weitere Limitation dieser Studie liegt in der Methodik und Technik des Ultraschallgeräts. Wie bereits in Kapitel 7.1 erwähnt, bietet das Philips iU22 für die Scherwellenelastografie eine ROI mit der Größe 6 mm x 7,5 mm x 12 mm. Diese ROI ist frei im Sichtfeld zu verschieben, jedoch in der Größe nicht veränderbar. Dies stellte die Untersucher besonders bei der Untersuchung von Kindern vor eine Herausforderung. Zur korrekten Messung der Scherwellengeschwindigkeit an der Niere sollte die ROI möglichst nur im Kortex platziert werden. Bei kleinen Kindern könnte diese ROI größer als der Kortex sein, sodass ein Teil der Medulla und sogar möglicherweise des pelvinen Fettgewebes mit in die Messung eingeschlossen wird. Auch die Autoren Lee et al. kritisierten in ihrer Studie die zu große ROI des S2000 Ultraschallgeräts von Siemens. Erst eine kleinere ROI würde laut den Autoren im Kindesalter akkuratere Messungen möglich machen (Lee et al. 2013).

Eine neuere Möglichkeit zur Steifigkeitsbeurteilung ist die 2D-Scherwellenelastografie. Diese kann mit dem Aixplorer Ultraschallgerät (SuperSonic Imagine, Aix en Provence, Frankreich) durchgeführt werden. Das Gerät erstellt zunächst ein farbiges Elastogramm, in dem anschließend eine größenveränderbare runde ROI platziert werden kann (Schellhaas et al. 2017, Skerl et al. 2015). Abbildung 16 zeigt ein Beispiel einer solchen Messung mit drei möglichen Größen der Region of Interest (ROI).

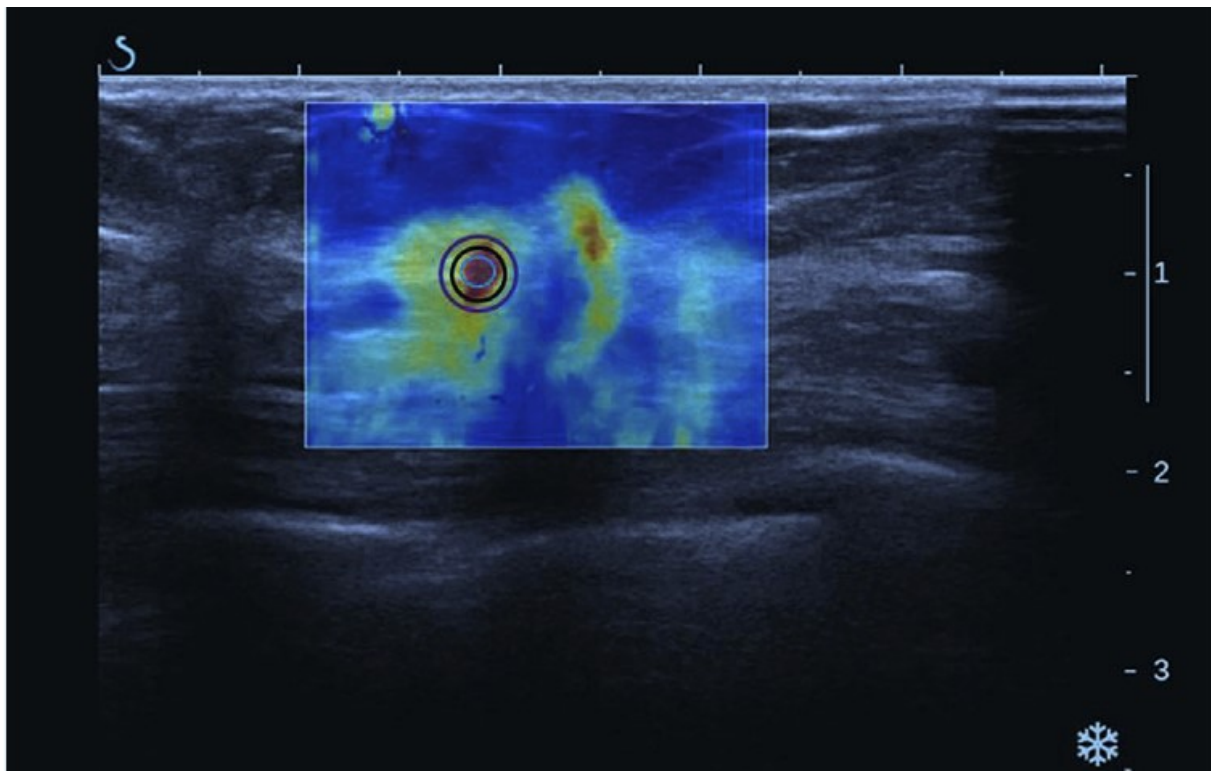


Abbildung 16: 2D-Scherwellenelastografie, das farbige Elastogramm ist zu erkennen, sowie eine ROI mit 1 mm, 2mm und 3 mm Durchmesser (Skerl et al. 2015).

Zu dieser Technik zeigen erste Publikationen, dass die Messergebnisse vergleichbar zu den ARFI-Daten sind. Die meisten Ergebnisse liegen auch bei dieser Technik für die Leber vor (Jiang et al. 2016, Bota et al. 2015b, Gerber et al. 2015). Diese Methode zur Ultraschallelastografie könnte auch für die Pädiatrie von Bedeutung sein, da die Möglichkeit besteht, eine kleine ROI auszuwählen. So kann diese noch exakter im Gewebe platziert werden, was insbesondere bei Organen mit großer Anisotropie hilfreich ist.

7.6 Ausblick

In dieser Studie wurde zunächst versucht, ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll für die Scherwellenelastografie an der Niere zu erstellen. Die bisher veröffentlichten Studien wurden zusammenfassend betrachtet. Unterschiede und Gemeinsamkeiten wurden herausgearbeitet und gemeinsam mit den Erfahrungen dieser Studie zusammengefasst. Es ist wichtig, dass sich, bevor künftige, größere, und ggf. multizentrische Studien geplant werden, auf ein einheitliches Untersuchungsprotokoll geeinigt wird.

Die Ultraschallelastografie ist eine zukunftssträchtige Methode, besonders für die Pädiatrie. Da sie nicht-invasiv und schmerzfrei verfügbar ist, könnte sie in Zukunft eine einfache, schnell verfügbare, differenzierte Organbeurteilung möglich machen und so perspektivisch gezielter die Indikationsstellung zur Histologiegewinnung steuern. Vor allem für Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen könnte die Methode der Ultraschallelastografie die Routine-Kontrolluntersuchungen sinnvoll ergänzen und so Rückschlüsse auf die Beschaffung des Nierenparenchyms geben.

Interessant ist die technische Weiterentwicklung der Methode, eine in der Größe veränderbare ROI zum Beispiel wäre in allen Ultraschallsystemen für die Pädiatrie sehr nützlich. Andererseits wären vergrößerte Messregionen wünschenswert, mit denen die gesamte Niere erfasst werden könne. Zudem könnte es Möglichkeiten geben, technisch den Druck des Untersuchers auf den Schallkopf zu messen und diesen so zu objektivieren.

8 Schlussfolgerungen

Die Scherwellenelastografie ist ein neues Untersuchungsverfahren in der Sonographie. Zur Anwendung an der Niere wurden erste Studien veröffentlicht, einheitliche Leitlinien zum Einsatz der Scherwellenelastografie der Niere und Untersuchungsprotokolle fehlen bislang.

Teil 1: Etablierung eines Studienprotokolls zur Nierenelastografie mittels ARFI

1. In dieser Studie wurde unter Verwendung der Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging Methode die am besten geeignete Untersuchungsregion zur Scherwellenelastografie an der Niere evaluiert. Als Messort mit der höchsten Reliabilität wurde die Hilusregion der Niere im Längsschnitt verifiziert.
2. Für die Scherwellengeschwindigkeit der Niere wurden im Rahmen dieser Studie keine signifikanten Alters- und Geschlechtsunterschiede gefunden. Die Ergebnisse in bislang publizierten Studien sind heterogen, sodass Bedarf nach weiteren, umfangreicheren Untersuchungen besteht.
3. Ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll wurde erarbeitet. Wie bei der Scherwellenelastografie der Leber sind auch an der Niere die Ergebnisse zwischen verschiedenen Ultraschallgeräten und –sonden sehr unterschiedlich und kaum miteinander zu vergleichen.

Teil 2: Verifizierung der Methode der Ultraschallelastografie im Kindes- und Jugendalter mit der Frage, ob sich Kinder mit und ohne Einzelniere bzgl. der Scherwellengeschwindigkeit in der Niere unterscheiden

1. Kinder mit Solitärniere wiesen in dieser Studie eine Tendenz zu höheren Scherwellengeschwindigkeiten (korrespondierend mit einer höheren Steifigkeit) auf als Kinder mit zwei gesunden Nieren.
2. Auch im zweiten Teil dieser Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Scherwellengeschwindigkeiten der Patienten und Alter bzw. Geschlecht gefunden.

3. Die Solitärnieren waren signifikant länger und dicker als die Nieren gesunder Kontrollen, auch war das Parenchym signifikant dicker. Parenchymdicke und Durchmesser der Nieren korrelierte signifikant positiv mit der Scherwellengeschwindigkeit.
4. Die retrospektiv erfassten Laborparameter Serum- Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) und GFR nach Schwartz (ml/min/1,73m^2) der Patienten mit Solitärniere korrelieren nicht signifikant mit den Werten der Scherwellengeschwindigkeit (m/s).

Wie eine anschließende Fallzahlplanung zeigte, ist die Planung einer größer angelegten Studie sinnvoll. Um mit 90 % Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Unterschied in der mittleren Scherwellengeschwindigkeit von Kindern mit Solitärnieren und gesunden Kontrollen zu finden, wären mindestens 157 Patienten pro Gruppe nötig. Da dies durch ein einzelnes Zentrum nicht geleistet werden kann, sollte eine entsprechende Multicenter-Studie zur Generierung entsprechender Daten angestrebt werden.

9 Literaturverzeichnis

- Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. 2013. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*, 34 (2):169-184.
- Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, Myers RP, Wilson SR, Rubens D, Levine D. 2015. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*, 276 (3):845-861.
- Bota S, Bob F, Sporea I, Sirli R, Popescu A. 2015a. Factors that influence kidney shear wave speed assessed by acoustic radiation force impulse elastography in patients without kidney pathology. *Ultrasound Med Biol*, 41 (1):1-6.
- Bota S, Paternostro R, Etschmaier A, Schwarzer R, Salzl P, Mandorfer M, Kienbacher C, Ferlitsch M, Reiberger T, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A. 2015b. Performance of 2-D shear wave elastography in liver fibrosis assessment compared with serologic tests and transient elastography in clinical routine. *Ultrasound Med Biol*, 41 (9):2340-2349.
- Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. 1996. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*, 49 (6):1774-1777.
- Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R. 2016a. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review. *Insights Imaging*, 7 (5):735-746.
- Bruno C, Brugnara M, Micciolo R, Cecchetto M, Zuffante M, Bucci A, Zaffanello M. 2016b. Renal shear wave velocity and estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27 (6):1139-1147.
- Bruno C, Caliari G, Zaffanello M, Brugnara M, Zuffante M, Cecchetto M, Minniti S, Pedot A, Talamini G, Pozzi-Mucelli R. 2013. Acoustic radiation force impulse (ARFI) in the evaluation of the renal parenchymal stiffness in paediatric patients with vesicoureteral reflux: preliminary results. *Eur Radiol*, 23 (12):3477-3484.
- Carlsen J, Ewertsen C, Sletting S, Vejborg I, Schafer FK, Cosgrove D, Bachmann Nielsen M. 2015. Ultrasound Elastography in Breast Cancer Diagnosis. *Ultraschall Med*, 36 (6):550-565.
- Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre RF, Jenssen C, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Dietrich CF, EfsUMB. 2013. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*, 34 (3):238-253.
- D'Onofrio M, Gallotti A, Martone E, Pozzi Mucelli R. 2009. Solid appearance of pancreatic serous cystadenoma diagnosed as cystic at ultrasound acoustic radiation force impulse imaging. *JOP*, 10 (5):543-546.
- Fiege. 2016. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging zur Beurteilung der Leberbeteiligung bei Patienten mit Cystischer Fibrose [Dissertation]. Jena, Friedrich-Schiller-Universität.
- Fleiss JL. 1981. Statistical Methods for Raters and Proportions, 2nd. Edition.

- Flogelova H, Langer J, Smakal O, Michalkova K, Bakaj-Zbrozkova L, Zapletalova J. 2014. Renal parenchymal thickness in children with solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol*, 29 (2):241-248.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. 2008. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134 (4):960-974.
- Frulio N, Trillaud H. 2013. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*, 94 (5):515-534.
- Gennisson JL, Grenier N, Combe C, Tanter M. 2012. Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney: influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound Med Biol*, 38 (9):1559-1567.
- Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. 2013. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*, 94 (5):487-495.
- Gennisson JL, Deffieux T, Mace E, Montaldo G, Fink M, Tanter M. 2010. Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol*, 36 (5):789-801.
- Gerber L, Kasper D, Fitting D, Knop V, Vermehren A, Sprinzl K, Hansmann ML, Herrmann E, Bojunga J, Albert J, Sarrazin C, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. 2015. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol*, 41 (9):2350-2359.
- Göya C, Hamidi C, Ece A, Okur MH, Tasdemir B, Cetincakmak MG, Hattapoglu S, Teke M, Sahin C. 2015. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for detection of renal damage in children. *Pediatr Radiol*, 45 (1):55-61.
- Günther. 2016. Einflussparameter auf die Scherwellenelastographie der Leber [Dissertation]. Jena, Friedrich-Schiller-Universität.
- Guo LH, Xu HX, Fu HJ, Peng A, Zhang YF, Liu LN. 2013. Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive evaluation of renal parenchyma elasticity: preliminary findings. *PLoS One*, 8 (7):e68925.
- Habibi HA, Cicek RY, Kandemirli SG, Ure E, Ucar AK, Aslan M, Caliskan S, Adaletli I. 2017. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in the evaluation of renal parenchymal stiffness in patients with ureteropelvic junction obstruction. *J Med Ultrason* (2001), 44 (2):167-172.
- Hoskins PR. 2012. Principles of ultrasound elastography. *Ultrasound*
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. 1981. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241 (1):F85-93.
- Jiang T, Tian G, Zhao Q, Kong D, Cheng C, Zhong L, Li L. 2016. Diagnostic Accuracy of 2D-Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis Severity: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 11 (6):e0157219.
- Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mossner J, Berg T, Troltsch M, Keim V. 2011. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 46 (12):1458-1467.
- Kim SJ, Park HJ, Lee SY. 2016. Usefulness of strain elastography of the musculoskeletal system. *Ultrasonography*, 35 (2):104-109.
- Kolvek G, Podracka L, Rosenberger J, Stewart RE, van Dijk JP, Reijneveld SA. 2014. Solitary functioning kidney in children--a follow-up study. *Kidney Blood Press Res*, 39 (4):272-278.

- Lee MJ, Kim MJ, Han KH, Yoon CS. 2013. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol*, 82 (6):e290-294.
- Leung VY, Chu WC, Yeung CK, Sreedhar B, Liu JX, Wong EM, Metreweli C. 2007. Nomograms of total renal volume, urinary bladder volume and bladder wall thickness index in 3,376 children with a normal urinary tract. *Pediatr Radiol*, 37 (2):181-188.
- Li C, Zhang C, Li J, Huo H, Song D. 2016. Diagnostic Accuracy of Real-Time Shear Wave Elastography for Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*, 22:1349-1359.
- Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. 2003. [Elastography: Quantitative imaging modality of the elastic tissue properties]. *Rofo*, 175 (5):623-630.
- Mavinkurve-Groothuis AM, van de Kracht F, Westland R, van Wijk JA, Loonen JJ, Schreuder MF. 2016. Long-term follow-up of blood pressure and glomerular filtration rate in patients with a solitary functioning kidney: a comparison between Wilms tumor survivors and nephrectomy for other reasons. *Pediatr Nephrol*, 31 (3):435-441.
- Mentzel HJ. 2014. Elastografie in der Pädiatrie Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Thieme, 1207-1214.
- Palmeri ML, Nightingale KR. 2011. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus*, 1 (4):553-564.
- Pawlus A, Sokolowska-Dabek D, Szymanska K, Inglot MS, Zaleska-Dorobisz U. 2015. Ultrasound Elastography--Review of Techniques and Its Clinical Applications in Pediatrics--Part 1. *Adv Clin Exp Med*, 24 (3):537-543.
- Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Colecchia A, Di Donato R, Felicani C, Ferrarini A, Gamal N, Grasso V, Marasco G, Mazzotta E, Ravaioli F, Ruggieri G, Serio I, Sitouok Nkamgho JF, Serra C, Festi D, Schiavone C, Bolondi L. 2017. Differences in liver stiffness values obtained with new ultrasound elastography machines and Fibroscan: A comparative study. *Dig Liver Dis*.
- Robitaille P, Mongeau JG, Lortie L, Sinnassamy P. 1985. Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet*, 1 (8441):1297-1299.
- Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. 1998. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol*, 24 (9):1419-1435.
- Schellhaas B, Strobel D, Wildner D, Goertz RS, Neurath MF, Pfeifer L. 2017. Two-dimensional shear-wave elastography: a new method comparable to acoustic radiation force impulse imaging? *Eur J Gastroenterol Hepatol*.
- Seeman T, Patzer L, John U, Dusek J, Vondrak K, Janda J, Misselwitz J. 2006. Blood pressure, renal function, and proteinuria in children with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press Res*, 29 (4):210-215.
- Shan QY, Liu BX, Tian WS, Wang W, Zhou LY, Wang Y, Xie XY. 2016. Elastography of shear wave speed imaging for the evaluation of liver fibrosis: A meta-analysis. *Hepatol Res*, 46 (12):1203-1213.
- Shimamura T, Morrison AB. 1975. A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol*, 79 (1):95-106.
- Skerl K, Vinnicombe S, Giannotti E, Thomson K, Evans A. 2015. Influence of region of interest size and ultrasound lesion size on the performance of 2D shear wave elastography (SWE) in solid breast masses. *Clin Radiol*, 70 (12):1421-1427.

- Sohn B, Kim MJ, Han SW, Im YJ, Lee MJ. 2014. Shear wave velocity measurements using acoustic radiation force impulse in young children with normal kidneys versus hydronephrotic kidneys. *Ultrasonography*, 33 (2):116-121.
- Stenzel M, Mentzel HJ. 2014. Ultrasound elastography and contrast-enhanced ultrasound in infants, children and adolescents. *Eur J Radiol*, 83 (9):1560-1569.
- Syversveen T, Midtvedt K, Berstad AE, Brabrand K, Strom EH, Abildgaard A. 2012. Tissue elasticity estimated by acoustic radiation force impulse quantification depends on the applied transducer force: an experimental study in kidney transplant patients. *Eur Radiol*, 22 (10):2130-2137.
- Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF. 2013a. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics*, 131 (2):e478-485.
- Westland R, Schreuder MF, Bokenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. 2011. Renal injury in children with a solitary functioning kidney--the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant*, 26 (5):1533-1541.
- Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JA. 2014. Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9 (5):978-986.
- Westland R, Abraham Y, Bokenkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JA. 2013b. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8 (5):764-772.
- Zaleska-Dorobisz U, Pawlus A, Szymanska K, Lasecki M, Ziajkiewicz M. 2015. Ultrasound Elastography--Review of Techniques and Its Clinical Applications in Pediatrics--Part 2. *Adv Clin Exp Med*, 24 (4):725-730.

10 Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: links- B-Bild-Sonografie der Aponeurosis plantaris, rechts- zugehöriges farbcodiertes Elastogramm der Strain-Elastografie (Kim et al. 2016).....	6
Abbildung 2: Übersicht der verschiedenen Ultraschall-Elastografieverfahren	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung der ARFI Methode – eine longitudinale Kompressionswelle (push pulse) und die transversalen Scherwellen (shear waves). Die ROI (Region of Interest) definiert den Messbereich (D'Onofrio et al. 2009).	9
Abbildung 4: Übersicht über mögliche Mechanismen, die bei Kindern mit Solitärniere zur Nierenschädigung führen (Westland et al. 2014)	14
Abbildung 5: Sonografiergerät iU22 von Philips.....	18
Abbildung 6: Lagerung des Patienten und Position des Schallkopfes	18
Abbildung 7: Übersicht der Alters- und Geschlechterverteilung der Probanden	20
Abbildung 8: Platzierung der ROI im Parenchym der linken Niere in Hilushöhe bei einer Probandin	21
Abbildung 9: : Übersicht der Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten	23
Abbildung 10: Abhängigkeit der Medianwerte der rechten Niere vom Alter der Probanden (n = 20). Anmerkung: zwei Probanden sind 22 Jahre alt und weisen eine mediane Scherwellengeschwindigkeit der rechten Niere von 1,58 m/s auf.	29
Abbildung 11: Abhängigkeit der Medianwerte der linken Niere vom Alter der Probanden (n = 20). Anmerkung: zwei Probanden sind 23 Jahre alt und weisen eine mediane Scherwellengeschwindigkeit im Parenchym der linken Niere von 1,46 m/s auf.....	30
Abbildung 12: Boxplot der Medianwerte der rechten Niere (Messung im Längsschnitt auf Hilushöhe) in Abhängigkeit vom Geschlecht	31
Abbildung 13: Boxplot der Medianwerte der linken Niere (Messung im Längsschnitt auf Hilushöhe) in Abhängigkeit vom Geschlecht	32
Abbildung 14: Boxplot: Abhängigkeit der Median – Werte der Scherwellenelastografie in den beiden Patientengruppen.....	36
Abbildung 15: Platzierung der ROI für eine ARFI Messung. Die Größe der ROI (6 mm x 7,5 mm x 12 mm) ist dargestellt. Zudem ist zu erkennen (Pfeil), dass nicht nur der Kortex, sondern auch ein Teil der Medulla in die ROI eingeschlossen wurde.	49
Abbildung 16: 2D-Scherwellenelastografie, das farbige Elastogramm ist zu erkennen, sowie eine ROI mit 1 mm, 2mm und 3 mm Durchmesser (Skerl et al. 2015). ...	57

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Patienten mit Solitärniere.....	22
Tabelle 2: Übersicht von Mittelwerten aus den Probandenmessungen	26
Tabelle 3: Übersicht der Intraklassenkorrelation der Probandenmessungen	27
Tabelle 4: Übersicht über Mittelwerte (gebildet aus den medianen Scherwellengeschwindigkeiten der einzelnen Probanden) der rechten und linken Seite am betrachteten Messort.....	28
Tabelle 5: Übersicht über die Varianzanalyse für 10 Messwiederholungen	28
Tabelle 6: T-Test zur Analyse der Altersverteilung beider Gruppen	33
Tabelle 7: Kreuztabelle zur Übersicht der Geschlechterverteilung beider Gruppen .	33
Tabelle 8: Übersicht über die Medianwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der 20 Patienten mit Solitärniere inklusive Diagnose, Median, Mittelwert und Standardabweichung über alle Patienten dieser Gruppe	34
Tabelle 9: Übersicht über die Medianwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der gesunden Kontrollgruppe (n= 20).....	35
Tabelle 10: Gruppenstatistiken	37
Tabelle 11: Ergebnis des T-Tests.....	37
Tabelle 12: Korrelation nach Spearman	38
Tabelle 13: Gruppenstatistiken	38
Tabelle 14: Ergebnis des T-Tests.....	39
Tabelle 15: Korrelation nach Spearman	39
Tabelle 16: Gruppenstatistiken	40
Tabelle 17: Ergebnis des T-Tests.....	40
Tabelle 18: Korrelation nach Spearman	40
Tabelle 19: Übersicht über alle Patienten mit Solitärniere (Diagnose, Median der Scherwellengeschwindigkeit, Kreatinin und GFR nach Schwartz)	42
Tabelle 20: Korrelation nach Spearman	43
Tabelle 21: Korrelation nach Spearman	43
Tabelle 22: Fallzahlplanung.....	44
Tabelle 23: Übersicht der Scherwellengeschwindigkeit gesunder kindlicher Nieren in bisherigen Studien.....	46
Tabelle 24: Übersicht über die Untersuchungsmethoden	47

10.3 Lebenslauf

10.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. Hans-Joachim Mentzel, Leiter der Sektion Kinderradiologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena, für die Ermöglichung dieser Dissertation. Zudem hat er mich als Doktorvater betreut und ist mit viel Zeit und stets freundlichen Worten für seine Studenten da.

Außerdem danke ich Frau PD Dr. med. habil. Ulrike John und den Ambulanzschwestern Susanne Borner und Andrea Wunderlich (Sektion Pädiatrische Nephrologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena) für Ihre Unterstützung bei der Patientenakquirierung. Auch den Medizinisch-Technischen- Assistentinnen aus der Kinderradiologie gilt mein Dank für die meist kurzfristige Organisation meiner Messtermine und die netten Gespräche in den Wartezeiten.

Ich bedanke mich auch herzlich bei Herrn Dr. Thomas Lehmann vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena für die statistische Beratung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Probanden und Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und mir so diese Arbeit ermöglicht haben.

Schließlich bedanke ich mich auch bei meinen Eltern, Andrea und Dr. Wolfgang Simon, die mir dieses Studium ermöglichen und mich seit 26 Jahren immer unterstützen.

10.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel (Sektion Pädiatrische Radiologie, IDIR; Universitätsklinikum Jena), PD Dr. med. habil. Ulrike John (Sektion Pädiatrische Nephrologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena), Dr. Thomas Lehmann (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation; Universitätsklinikum Jena),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers